



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Incidencia de eventos reportables con efectos no  
deseados serios asociados al cuidado de la salud en  
Hospitales de alta complejidad. Revisión sistemática y  
Metaanálisis**

**Sofia Elizabeth Muñoz Medina**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas  
Bogotá, Colombia  
2021

**Incidencia de eventos reportables con efectos no  
deseados serios asociados al cuidado de la salud en  
Hospitales de alta complejidad. Revisión sistemática y  
Metaanálisis**

**Sofia Elizabeth Muñoz Medina**

Tesis presentada como requisito para optar al título de:  
**Magister en Epidemiología Clínica**

Director:

MSc. Hernando Guillermo Gaitán Duarte

Línea de Investigación:

Seguridad del paciente

Estudios secundarios y guías de práctica clínica

Grupo de Investigación:

Evaluación de tecnologías en Salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá, Colombia

2021

## Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



---

Nombre Sofia Elizabeth Muñoz Medina

Fecha 15/03/2020

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a mis profesores de la maestría de Epidemiología, en especial al profesor Hernando Gaitán y al profesor Ricardo Sánchez, por sus enseñanzas y acompañamiento en mi formación como epidemióloga y con quienes pude trabajar y aprender en otros proyectos de investigación.

A mi familia y Alejandro por el amor incondicional que siempre he recibido y su apoyo durante la realización de la maestría, hicieron que cada momento valiera el esfuerzo.

A mis compañeros y amigas de la universidad, en especial a la Dra. María del Pilar Montilla por su colaboración en la realización de esta revisión sistemática, siendo par evaluador en la búsqueda de artículos, evaluación de sesgos y revisión del documento. A la Dra. Diana Buitrago por su instrucción en el metaanálisis de proporciones e intervalos de predicción.

# Resumen

## **Incidencia de eventos reportables con efectos no deseados serios asociados al cuidado de la salud en Hospitales de alta complejidad. Revisión Sistemática y metaanálisis**

**Introducción:** Se calcula que entre el 10% al 36% de los pacientes hospitalizados sufren algún tipo de daño involuntario, las cifras varían según el tipo de hospital y reporte, sin que exista una estimación agrupada de eventos serios en hospitales de alta complejidad. El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de los eventos reportables con efectos no deseados serios en hospitales de alta complejidad descritos en la literatura y hacer una estimación agrupada, por subgrupos de riesgo y de metodología utilizada.

**Materiales y métodos:** Revisión sistemática y metaanálisis de estudios primarios realizados en instituciones de alta complejidad incluyendo hospitales universitarios en pacientes que hayan presentado eventos reportables con efectos no deseados serios durante su hospitalización. Búsqueda por dos revisores en bases de datos electrónicas y manual en idiomas inglés y español sin límite de fecha, evaluando el sesgo con herramientas para estudios de incidencia. Se realizó un metaanálisis de proporciones con y sin transformación, con evaluación de heterogeneidad de los estudios y estimando el valor predictivo para proporciones. Registro PROSPERO: CRD42020181786.

**Resultados:** 19 estudios fueron elegidos, se encontró una incidencia de eventos serios entre 0.3% a 29%, en 6 estudios se realizó un metaanálisis de incidencia de eventos serios que terminaron en discapacidad, intervención médica o quirúrgica de urgencia y muerte de 7% (IC 95%: 6% - 7%). La mayor frecuencia de eventos que llevan a eventos serios fue relacionada con daño de órgano en salas de cirugía. En la mayoría de los estudios los eventos prevenibles fueron entre 59% a 71% sin embargo, la información encontrada no permite diferenciar cuales de los eventos serios son prevenibles.

**Conclusiones:** Eventos que conducen a discapacidad y muerte se deben priorizar en la detección con el fin de evitar estos desenlaces, siendo una de las principales preocupaciones en la asistencia sanitaria enfocadas en la seguridad del paciente.

**Palabras clave:** Evento adverso, incidencia, errores médicos, seguridad del paciente, metaanálisis.

# Abstract

## **Incidence of reportable events with serious unwanted effects associated with health care in highly complex Hospitals. Systematic review and meta-analysis**

**Introduction:** It is estimated that between 10% to 36% of hospitalized patients suffer some type of involuntary damage. The number vary according to the type of hospital and the method of reporting. The objective was to determine the incidence of reportable events with serious unwanted effects in highly complex hospitals described in the literature and make an estimate in group, by subgroups according to the risk and methodology used.

**Materials and methods:** Systematic review and meta-analysis of primary studies carried out in highly complex institutions, including university hospitals, who have presented serious unwanted effects during their hospitalization. Search by two reviewers in electronic databases and manual in English and Spanish languages without date limit, evaluating bias with tools for incidence studies in terms of proportion. A meta-analysis of proportions with and without transformation was performed, with evaluation of the heterogeneity of the studies and estimating the predictive value for proportions. PROSPERO registration: CRD42020181786.

**Results:** 19 studies were chosen, an incidence of serious reportable events was found between 0.3% to 29%, in 6 studies a meta-analysis of the incidence of serious events that ending in disability, medical o surgical intervention and death of 7% (95% CI: 6% - 7%). The events that most led to serious events were related to organ damage that happened in surgery. In most studies, preventable events were between 59% and 71%, however the information found doesn't allow us to differentiate which of the serious events are preventable.

**Conclusions:** Events that lead to disability and death should be prioritized in detection to avoid these outcomes, being one of the main concerns in healthcare focused on patient safety.

**Keywords (MeSH):** Adverse effects, incidence, medical errors, patient safety, Meta-analysis.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>V</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>X</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>13</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas</b> .....	<b>15</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>17</b>
<b>1. Planteamiento del problema y justificación</b> .....	<b>19</b>
1.1 Pregunta de investigación.....	21
<b>2. Marco teórico</b> .....	<b>22</b>
2.1 Clasificación de EREND .....	23
2.2 Clasificación de severidad .....	24
2.3 Clasificación de evitabilidad .....	26
2.4 Sistemas de gestión de riesgos .....	27
2.4.1 Sistemas de reporte de EREND .....	29
2.5 Herramientas usadas para la identificación de EREND.....	30
2.6 Cálculos utilizados para el reporte de EREND .....	32
2.7 Costos asociados a EREND .....	33
2.8 Importancia de la identificación de los EREND .....	33
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>35</b>
3.1 Objetivo general.....	35
3.2 Objetivos específicos .....	35
<b>4. Metodología</b> .....	<b>36</b>
4.1 Diseño del estudio .....	36
4.2 Criterios de inclusión del estudio .....	36
4.3 Criterios de exclusión del estudio .....	37
4.4 Tipos de medidas de desenlace .....	37
4.5 Métodos de búsqueda para identificación de estudios .....	38
4.5.1 Búsquedas electrónicas .....	38
4.5.2 Otras fuentes .....	38
4.6 Selección de estudios .....	38
4.7 Extracción y manejo de datos .....	39
4.8 Evaluación de riesgos de sesgos en estudios incluidos .....	40
4.9 Análisis estadístico y síntesis de datos .....	41
4.9.1 Tipos de medidas de desenlace .....	41
4.9.2 Manejo de los datos no disponibles.....	41
4.9.3 Síntesis de los datos .....	42
4.10 Aspectos éticos.....	45
4.10.1 Declaración de conflicto de interés.....	46

<b>5. Resultados</b> .....	<b>47</b>
5.1 Resultados de la búsqueda .....	47
5.2 Estudios incluidos.....	48
5.2.1 Estudios excluidos .....	49
5.3 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	49
5.4 Metodología en los estudios incluidos .....	51
5.4.1 Población de los estudios incluidos.....	53
5.4.2 Definición y clasificación de EREND .....	53
5.4.3 Herramientas para evaluar EREND .....	54
5.5 Incidencia de Eventos Reportables con Efectos No Deseados (EREND) serios.....	54
5.5.1 Incidencia de EREND .....	54
5.5.2 Incidencia de EREND serios.....	55
5.5.3 EREND más frecuentes y localización .....	56
5.5.4 EREND prevenibles .....	58
5.5.5 Consecuencias de salud.....	58
5.5.5.1 Discapacidad por EREND.....	58
5.5.5.2 Mortalidad por EREND .....	59
5.5.5.3 Estancia hospitalaria.....	59
5.5.5.4 Costos asociados a EREND .....	60
5.5.6 Resultados de incidencia de EREND serios del total de la población .	63
5.5.7 Resultados de incidencia de EREND serios de los EREND.....	65
5.5.8 Resultados de incidencia de EREND por subgrupos .....	68
5.5.8.1 Incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población total .....	68
5.5.8.2 Incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND .....	70
5.5.8.3 Incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total .....	72
5.5.8.4 Incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND.....	74
5.5.8.5 Incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total .....	76
5.5.8.6 Incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND.....	78
5.5.8.7 Incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total .....	79
5.5.8.8 Incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND.....	81
5.5.8.9 Incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total .....	83
5.5.8.10 Incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND .....	85
5.5.8.11 Incidencia de EREND serios según la herramienta del <i>Global Trigger Tool</i> en la población total .....	87
5.5.8.12 Incidencia de EREND serios según la herramienta del <i>Global Trigger Tool</i> en la población con EREND .....	89
5.5.8.13 Análisis de sensibilidad según la evaluación de sesgos en la población total .....	92
5.5.8.14 Análisis de sensibilidad según la evaluación de sesgos en la población con EREND.....	93

<b>6. Discusión .....</b>	<b>96</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>103</b>
7.1 Conclusiones .....	103
7.2 Recomendaciones .....	103
<b>A. Anexo A: Estrategias de búsqueda.....</b>	<b>105</b>
<b>B. Anexo B: Estudios excluidos .....</b>	<b>117</b>
<b>C. Anexo C: Evaluación de sesgos de los estudios incluidos .....</b>	<b>117</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>122</b>

# Lista de figuras

Pág.

<b>Figura 5-1:</b> Diagrama de flujo PRISMA.....	47
<b>Figura 5-2:</b> Forest plot de resultados de incidencia de EREND serios en la población total.....	64
<b>Figura 5-3:</b> Forest plot con intervalos de predicción de resultados de incidencia de EREND serios en la población total .....	64
<b>Figura 5-4:</b> Forest plot de resultados de incidencia de EREND serios en la población con EREND.....	66
<b>Figura 5-5:</b> Forest plot con intervalos de predicción de resultados de incidencia de EREND serios en la población con EREND .....	67
<b>Figura 5-6:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población total .....	68
<b>Figura 5-7:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población total .....	69
<b>Figura 5-8:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND .....	70
<b>Figura 5-9:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND .....	71
<b>Figura 5-10:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total .....	72
<b>Figura 5-11:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total .....	73
<b>Figura 5-12:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND .....	74

<b>Figura 5-13:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND .....	75
<b>Figura 5-14:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total .....	76
<b>Figura 5-15:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total .....	77
<b>Figura 5-16:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND .....	78
<b>Figura 5-17:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND .....	79
<b>Figura 5-18:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total .....	80
<b>Figura 5-19:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total .....	80
<b>Figura 5-20:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND .....	82
<b>Figura 5-21:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND .....	82
<b>Figura 5-22:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total .....	84
<b>Figura 5-23:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total .....	84
<b>Figura 5-24:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND .....	85
<b>Figura 5-25:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND .....	86
<b>Figura 5-26:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta del Global Trigger Tool en la población total .....	87
<b>Figura 5-27:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta del Global Trigger Tool en la población total .....	88
<b>Figura 5-28:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta del Global Trigger Tool en la población con EREND .....	89
<b>Figura 5-29:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta del Global Trigger Tool en la población con EREND .....	90

<b>Figura 5-30:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población total .....	92
<b>Figura 5-31:</b> Forest plot con intervalos de predicción incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población total .....	92
<b>Figura 5-32:</b> Forest plot de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población con EREND.....	94
<b>Figura 5-33:</b> Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población con EREND .....	94

# Lista de tablas

Pág.

<b>Tabla 2-1:</b>	Clasificación de severidad de EREND según el NCC MERP. ....	24
<b>Tabla 2-2:</b>	Clasificación de severidad de EREND según el <i>National Cancer Institute</i> . ....	25
<b>Tabla 2-3:</b>	Clasificación de severidad de EREND según la OMS. ....	25
<b>Tabla 5-1:</b>	Resumen de los estudios incluidos. ....	60
<b>Tabla 5-2:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en la población total. ....	65
<b>Tabla 5-3:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en la población con EREND . ....	67
<b>Tabla 5-4:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población total . ....	69
<b>Tabla 5-5:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND . ....	71
<b>Tabla 5-6:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total . ....	73
<b>Tabla 5-7:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND . ....	75
<b>Tabla 5-8:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total . ....	77
<b>Tabla 5-9:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND . ....	79
<b>Tabla 5-10:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total . ....	81
<b>Tabla 5-11:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND . ....	83
<b>Tabla 5-12:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total . ....	85
<b>Tabla 5-13:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND . ....	86
<b>Tabla 5-14:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta del Global Trigger Tool en la población total . ....	88
<b>Tabla 5-15:</b>	Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta del Global Trigger Tool en la población con EREND . ....	90

<b>Tabla 5-16:</b> Resumen de recomendaciones para la evaluación de incidencia de EREND serios según la herramienta del Global Trigger Tool en la población con EREND. ....	91
<b>Tabla 5-17:</b> Resultados de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población total . ....	93
<b>Tabla 5-18:</b> Resultados de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población con EREND . ....	95

# Lista de Símbolos y abreviaturas

## Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Definición
$I_a$	Incidencia acumulada	<i>Ecuación 2-1</i>
$T_i$	Tasa de incidencia	<i>Ecuación 2-2</i>
$P$	Prevalencia	<i>Ecuación 2-3</i>
$ES_p$	Desviación estándar de la proporción	<i>Ecuación 4-1</i>
$Var p$	Varianza de la proporción	<i>Ecuación 4-2</i>
$w_p$	Peso de la varianza inversa	<i>Ecuación 4-3</i>
$P$	Proporción promedio	<i>Ecuación 4-4</i>
$SE_p^2$	Varianza muestral	<i>Ecuación 4-5</i>
$ES_l$	Desviación estándar logit	<i>Ecuación 4-6</i>
$Var_l$	Varianza muestral logit	<i>Ecuación 4-7</i>
$w_l$	Peso de la varianza inversa logit	<i>Ecuación 4-8</i>
$p$	Proporción transformada logit	<i>Ecuación 4-9</i>
$ES_t$	Desviación estándar doble arcoseno	<i>Ecuación 4-10</i>
$Var t$	Varianza doble arcoseno	<i>Ecuación 4-11</i>
$p$	Transformación inversa doble arcoseno	<i>Ecuación 4-12</i>

## Abreviaturas

### Abreviatura Término

COP	Peso colombiano
CRD	Centre for Reviews and Dissemination University of York
DeCS	Descriptores en español en Ciencias de la Salud
EMTREE	Embase Subject Headings

**Abreviatura Término**

---

EREND	Evento reportable con efectos no deseados
FDA	Food and Drug Administration
GTT	Global Trigger Tool
IHI	Institute for Healthcare Improvement
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IQR	Rango Intercuartílico
MRF2	Modular Revision Form 2
MERP	Medication Error Reporting and Prevention
MeSH	Medical Subject Headings
NCC	National Coordinating Council
OCDE	Organización para la cooperación y el desarrollo económicos
OMS	Organización Mundial de la salud
PRISMA	Presentación de revisiones sistemáticas y metanálisis
SE	Desviación Estándar
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TI	Tecnología de la información
UCI	Unidad de Cuidado Intensivo
USD	Dólar estadounidense

## Introducción

Aunque no hay una única definición de evento adverso, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2009 la delimitó como el “daño que fue causado por el manejo médico más que por la enfermedad de base, el cual prolonga la hospitalización, produce discapacidad al momento de la salida o ambos”, junto con otros elementos incluidos en la definición como el daño no intencional que puede estar asociado a pérdidas económicas. A partir de ese año la seguridad del paciente ha sido un objetivo propuesto para mejorar los estándares de cuidado y la reducción del daño originado con ocasión de la atención en salud (1).

En el presente estudio se toma la denominación de eventos reportables (2, 3), para eventos adversos con la modificación a eventos reportables con efectos no deseados (EREND), con el fin de disminuir el carácter punitivo y la estigmatización asociada a la palabra adverso (2, 4), así como incentivar la notificación de los mismos para su respectivo análisis y prevención. Es así como se consideró el evento reportable serio como cualquier ocurrencia desfavorable que amenaza la vida, prolonga la hospitalización existente, resultando en discapacidad y/o en invalidez permanente o significativa y que puede o no resultar en la muerte del paciente (3, 5, 6).

Se calcula que entre el 10% al 36% de los pacientes que tiene un ingreso hospitalario sufre algún tipo de daño involuntario y hasta el 14% de los casos termina en mortalidad. Estas cifras superan la mortalidad por accidentes de automóvil, cáncer de mama o el SIDA (2, 7, 8). En Colombia en el año 2006 Gaitán y Cols. estimaron una incidencia de eventos reportables de 4.6% en pacientes hospitalizados en diferentes servicios de tres instituciones hospitalarias colombianas y de estos eventos el 61% fueron considerados eventos prevenibles (5). En la literatura se han encontrado datos similares a los resultados en Colombia, con eventos prevenibles evitables hasta del 70% (5, 9, 10), en los que se ha descrito que en más de una tercera parte no corresponden a EREND únicos (3) y el hecho de presentarlos aumenta la probabilidad de nuevos episodios secuenciales (11).

En Colombia la prevención de los EREND durante la estancia hospitalaria es prioridad, por lo que se convirtió en una política generada por el Ministerio de Protección Social a través del programa de auditoría para el mejoramiento de la calidad, cuyo objetivo es la

implementación de sistemas de vigilancia a nivel hospitalario para su detección, reporte y análisis, asegurando la calidad de los programas (12). Para este fin, se expidió la Resolución 1146 del 2006 del Ministerio de Protección Social la cual propone monitorear el sistema que vigila la gestión de las instituciones que han implementado un programa de prevención de “eventos adversos” (13). Por el momento no existen lineamientos para la notificación temprana sistemática en eventos serios que requieran una intervención inmediata que eviten desenlaces que como discapacidad y/o muerte.

Se han descrito sistemas de notificación de carácter voluntario y obligatorio de estos eventos (2). Los primeros se enfocan hacia la mejora del sistema de seguridad y los segundos se centran en EREND que producen lesiones graves o muerte (EREND serios), sin embargo, se estima que aproximadamente el 95% de todos los EREND no se documentan durante ni posterior a la hospitalización (8).

Además de la ausencia de reporte voluntario, el tiempo de respuesta de las instituciones ante la aparición de un EREND, su análisis y las medidas de mitigación son planeadas tiempo después de la ocurrencia del evento. Debido al carácter retrospectivo y tardío de la respuesta ante los EREND, se encuentra limitación en el rendimiento de las medidas para la mitigación del riesgo de nuevos eventos y consecuencias serias sobre el paciente quien presenta el evento (6, 8). Según un análisis de eventos reportables serios del INVIMA en el 2015, el tiempo de reporte de los EREND relacionados con medicamentos se encontró entre 1 y 13 días, superior a los tiempos establecidos que indica que los EREND se deben reportar al INVIMA de forma inmediata, en un tiempo no mayor a 72 horas (2, 6). Este panorama ocurre en eventos de reporte obligatorio a nivel nacional, sin datos relacionados al ámbito hospitalario.

Los sistemas informáticos y tecnologías de la información (TI) están siendo utilizados para cumplir con los objetivos de seguridad del paciente (2, 14). Muchos hospitales están invirtiendo en TI, con la esperanza de mejorar la seguridad del paciente y esfuerzos significativos se han puesto en marcha para prevenir errores humanos (10, 15, 16). Un sistema de alerta y de respuesta institucional temprana permite mejorar la seguridad del paciente e implementar medidas efectivas para la mitigación del riesgo aun estando el paciente bajo el cuidado institucional; Además de mejorar otros aspectos como la cultura de seguridad al insistir en el auto reporte temprano (2, 8, 14).

# 1. Planteamiento del problema y justificación

Los EREND han demandado atención tanto a nivel local como internacional en los últimos años (6, 12, 14, 17). La OMS (2018) estima que cada año 42.7 millones de pacientes hospitalizados sufren lesiones que dejan discapacidad o mueren como consecuencia de prácticas médicas o atención insegura, estimando que uno de cada 300 pacientes sufre daños relacionados con la atención médica en los procedimientos o del sistema hospitalario (18). Lo anterior genera mayor estancia hospitalaria, mayor morbilidad y mortalidad e incrementa el costo total de la hospitalización, que en la mayoría de las ocasiones resultan en un gasto para el sistema salud, para el paciente o para ambos (5, 10, 19, 20).

Se ha evidenciado que el reporte de estos eventos varía según la metodología de cada estudio, el sitio del estudio, la clasificación y el sistema de reporte que se haya utilizado (21), entre los EREND más estudiados a través del tiempo son los eventos asociados con medicamentos, donde han encontrado que los eventos se asocian con la prescripción no clara, indescifrable, dosis incorrecta y vía de administración incorrecta (22). En la literatura se encuentran revisiones sistemáticas y metaanálisis de eventos asociados a medicación (22-24), donde se han propuesto mejoras en este campo. La OMS en el 2017 lanzó una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación a cinco años, donde se estableció que se debe mejorar la prescripción, distribución y consumo de medicamentos para prevenir así las consecuencias que llevan estos errores.

También se han descrito EREND asociados a los servicios médicos, encontrando que los servicios con más reporte son los servicios quirúrgicos, seguidos por los reportados en unidades de cuidado intensivo y luego servicios de hospitalización de especialidades médicas, siendo los eventos asociados a medicación e infección los eventos más frecuentes y entre 34% hasta incluso 83% han sido considerados como eventos prevenibles (5, 9, 25). Respecto a los EREND serios se ha encontrado como un resultado adicional y su reporte varía en los estudios de acuerdo con la metodología del estudio, reportando la incidencia o prevalencia, la clasificación de evento serio, el servicio hospitalario y la forma de reporte del evento (26). Se ha evidenciado que al comparar estudios que identifican

eventos adversos en estudios retrospectivos la limitación es que la definición de evento puede ser distinta en cada estudio, los criterios de inclusión y el entorno hospitalario puede ser diferente entre cada estudio evidenciando una alta heterogeneidad en los resultados y evidenciando que no existen estimadores agrupados de eventos serios (25).

La creación de sistemas de registro y notificación de problemas de seguridad constituyen una estrategia clave para aprender de los errores y evitar su recurrencia (7), ayudando a disminuir el retraso en el análisis de los EREND serios y por ende el riesgo de complicaciones derivadas de un primer evento tales como prolongación de la estancia hospitalaria, reingresos, requerimiento de unidad de cuidado intensivo (UCI), morbimortalidad en el paciente, así como el aumento de costos hospitalarios (20, 27). Un ensayo clínico evidencio que la mediana de reporte de EREND disminuyó de 24 a 2 días después de implementar un sistema de reporte de EREND automatizado y adicionalmente las características de los datos se obtenía más fácil y además ese sistema facilitó el análisis de los reportes (28).

A pesar de que los sistemas de gestión de riesgo han evidenciado que el reporte se hace en un menor tiempo, a través del tiempo no es claro que haya una mejoría en los indicadores o hay controversia en estos resultados (24, 29, 30). La frecuencia de eventos serios no ha disminuido, se siguen presentando y no hay estimadores agrupados en este tipo de eventos en hospitales de alta complejidad incluyendo hospitales universitarios, sin información que permita hacer una priorización de eventos en términos de severidad y evitabilidad para evitar que estos ocurran y así reducir la frecuencia de estos.

Este estudio propone determinar los eventos serios asociados al cuidado de la salud más frecuentes que llevan a discapacidad o muerte en hospitales de alta complejidad y hospitales universitarios descritos en la literatura, que podrían tener una mayor incidencia que en otro tipo de hospitales (27, 31), identificando los eventos con mayor frecuencia en diferentes servicios hospitalarios. La disponibilidad de esta información puede ser la base para poder crear estrategias que permitan la reducción de frecuencia de manera priorizada para la toma de decisiones y la creación de programas para la seguridad del paciente en el ambiente hospitalario.

## **1.1 Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los eventos reportables con efectos no deseados (EREND) serios asociados al cuidado de la salud que se deben priorizar en un sistema de respuesta temprana de acuerdo con su incidencia y sus consecuencias en salud reportados en la literatura en hospitales donde se incluyan de alta complejidad?

## 2. Marco teórico

La seguridad del paciente se ha centrado en prevenir que se presenten eventos adversos en la asistencia sanitaria siendo fundamental para mejorar la atención de los servicios de salud (32). Se define la seguridad del paciente como la reducción de riesgos asociados con su atención (1, 20) y tiene como objetivo prevenir, reducir los riesgos, errores y daños que los pacientes pueden presentar durante su atención sanitaria.

En el 2004 la OMS estableció diferentes retos mundiales enfocados en la seguridad del paciente como la reducción de infecciones para el año 2005, los riesgos asociados a procedimientos quirúrgicos en el 2008 y en el 2017 la reducción de los eventos relacionados con los medicamentos. Se estableció el 17 de septiembre como el día mundial de la seguridad del paciente para recordar la importancia de brindar una atención más segura (29, 32, 33).

La cultura de la seguridad busca un compromiso tanto de las organizaciones como sus empleados para crear un clima abierto que permita el reporte de los eventos fuente de aprendizaje sin ser punitivo (34).

El evento reportable con efectos no deseados (EREND) o evento adverso se define como un daño no intencional causado por el manejo médico más que por la enfermedad de base, cuyas consecuencias implican prolongar la hospitalización, generar discapacidad al momento de la salida o ambos (1, 3, 20). En cuanto al manejo médico se incluyen todos los aspectos de la atención del paciente desde el diagnóstico, el tratamiento y el sistema y equipos utilizados (35).

Los EREND varían en número según el sitio de estudio, la clasificación y el sistema de reporte utilizado, cuya incidencia puede oscilar entre 1.6% hasta 36% de las admisiones en hospitales (23). En la literatura se encuentran metaanálisis de eventos asociados a medicación que han llevado a mejoras en este campo (24, 36, 37). La OMS en el 2017 lanzó una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación a cinco años, en la que establece lineamientos para la prescripción, distribución y consumo de medicamentos.

Respecto a los EREND serios han sido se ha encontrado como un resultado adicional y en los estudios su reporte es heterogéneo debido al tipo de estudio (incidencia o prevalencia), la clasificación de evento serio, el servicio hospitalario y la forma de reporte del evento (38).

Se ha evidenciado que al comparar estudios que identifican eventos adversos retrospectivos la limitación es que la definición de evento puede ser distinta y los criterios de inclusión y el entorno hospitalario varían entre los estudios (39).

## 2.1 Clasificación de EREND

En la literatura se encuentran varias clasificaciones de los eventos de acuerdo con la severidad, el lugar de presentación y la temporalidad de la hospitalización (38), como se muestra a continuación:

- **Evento reportable serio:** Cualquier ocurrencia desfavorable que amenaza la vida, que requiere intervención médica o quirúrgica, resultando en incapacidad y/o en invalidez permanente o significativa (daño de una función o estructura corporal), prolongando la hospitalización existente y que puede o no terminar en la muerte (3, 5, 6, 10).

Según la *Food and Drug Administration* (FDA) (34) se considera un evento serio cuando la hospitalización se prolonga como resultado del EREND, cuando se debe consultar a emergencias como resultado de un EREND, cuando se requiere de una intervención médica o quirúrgica para evitar daños permanentes, cuando ocasiona una incapacidad o daño permanente, cuando se sospecha que un paciente está en peligro de muerte en el momento en que ocurre el EREND, o cuando ocurre una muerte y se sospecha que se asocia al EREND.

- **Evento reportable no serio:** Evento no intencionado, diferente a los que pudieron haber llevado a la muerte o al deterioro serio de la salud del paciente (5, 14).

### Otros términos que se pueden encontrar:

- **Error:** Acción o un plan incorrecto que puede o no causar daño a un paciente, considerándolo como un error de ejecución o de planificación en los planes y

procedimientos de atención al paciente y se pueden prevenir si se siguen los procedimientos adecuadamente (40).

- **Incidente:** Cualquier desviación de la atención médica que ocasiona un riesgo para el paciente y puede causar una lesión (35).

- **“Near miss” o “Casi-error”:** Eventos que no causan daño ni lesión, pero que pueden favorecer la ocurrencia de estos (41, 42), estos se deben a fallas en los procesos o en el sistema de atención, pero generalmente son detectados a tiempo y evitan que se presente un EREND, llamados también acontecimiento adverso potencial (35).

- **Evento Centinela:** Evento inesperado que no se relaciona con la enfermedad de base y que puede producir una lesión física o psicológica grave o incluso la muerte y que requieren de una investigación a profundidad. Se considera como evento centinela la muerte materna, reacciones transfusionales, reacciones adversas graves a medicamentos, cirugía en región equivocada, suicidios evitables entre otros. Bajo esta definición un evento centinela puede ser considerado como un EREND serio con el adicional que va a requerir una investigación tanto en el hospital como externa al hospital (30, 43).

## 2.2 Clasificación de severidad

- La *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) en 1996, clasificó el error en categorías de la A - I donde la categoría A no lo considera un error, B, C, y D lo considera un error sin daño y las categorías E, F, G, H, I como eventos serios que ocasionan daño e incluso la muerte en la última categoría (42):

**Tabla 2-1** Clasificación de severidad de EREND según la NCC MERP

Clasificación	Descripción
Categoría A	Circunstancias o eventos que tienen la capacidad de causar un error
Categoría B	Un error que ocurrió pero que no llegó al paciente
Categoría C	Un error que llegó al paciente pero que no le causó daño
Categoría D	Un error que llegó al paciente y requirió un monitoreo o intervención para confirmarlo, pero no resultó en daño al paciente

Categoría E	Un error que resulto en un daño temporal y requirió una intervención médica o quirúrgica
Categoría F	Un error que resulto en un daño temporal y requirió una intervención médica o quirúrgica
Categoría G	Un error que resulto en daño permanente al paciente
Categoría H	Un error que requiere una intervención médica o quirúrgica urgente que amenaza la vida
Categoría I	Un error que puede haber contribuido o resultar en la muerte del paciente

Fuente: Elaboración propia según la NCC MERP

- Otra clasificación de severidad de los EREND es la descrita por el *National Cancer Institute* quienes definen la severidad en 5 grados (44):

**Tabla 2-2** Clasificación de severidad de EREND según el *National Cancer Institute*

Clasificación	Descripción
Grado 1	Evento leve que no requiere atención médica específica
Grado 2	Evento moderado que requiere una intervención no invasiva y local
Grado 3	Evento grave e indeseable que requieren intervención invasiva y hospitalización
Grado 4	Potencialmente mortal o incapacitante donde puede necesitar de cuidados intensivos o un procedimiento invasivo de urgencia
Grado 5	Eventos fatales que resultan en la muerte

Fuente: Elaboración propia según el *National Cancer Institute*

- La OMS clasifica la severidad del daño tomando la referencia anterior, pero dejando solo los términos de leve, moderado, severo y muerte (44):

**Tabla 2-3** Clasificación de severidad de EREND según la OMS

Clasificación	Descripción
Leve	Cuando ocasiono síntomas leves, con una pérdida de función o daño mínimo o intermedio a corto plazo y sin requerir intervención o fue mínima
Moderado	Ocasiono síntomas que requirieron requirió una intervención que fue mínima
Grave	Cuando los síntomas requirieron de una intervención quirúrgica o médica importante para salvarle la vida y / o causó daños importantes permanentes o a largo plazo o pérdida de la función
Muerte	Donde la muerte fue causada por el incidente

Fuente: Elaboración propia según la OMS

## 2.3 Clasificación de Evitabilidad

- **Evento reportable evitable o prevenible:** Resultado no deseado asociado con un error en la provisión del cuidado, debido a una falla para seguir una práctica considerada adecuada a un nivel individual o del sistema. Es un resultado no deseado que se puede evitar y que proviene de la inadecuada utilización de los estándares establecidos del cuidado asistencial (1, 3), ocurre como resultado de una causa modificable, que se puede identificar y se puede evitar mediante la adherencia a las directrices o protocolos de la institución (45).

- **Evento reportable no evitable o no prevenible:** Resultado no deseado, causado de forma no intencional, que se presenta a pesar de la adecuada utilización de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado, estos eventos en el futuro pueden ser prevenibles si se cuenta con una tecnología adicional (3).

**Clasificación de eventos evitables o prevenibles:** Estudios han utilizado cuatro opciones para clasificar un evento como prevenible dejando el grado de no evitable, probablemente no prevenible, probablemente prevenible y ciertamente prevenible (46), depende de la experiencia de la persona que este evaluando los eventos y su evitabilidad para clasificarlos en algunos estudios solo clasifican como evitable y no evitable (43). En un estudio Colombiano (14) desarrollaron un formulario con el nivel de evitabilidad siendo:

- 1- Definitivamente el evento no pudo haber sido evitado
- 2- Muy probablemente no pudo haber sido evitado
- 3- Probablemente no pudo haber sido evitado
- 4- Probablemente pudo haber sido evitado
- 5- Muy probablemente pudo haber sido evitado
- 6- Definitivamente el evento no pudo haber sido evitado

## 2.4 Sistemas de gestión de riesgos

En Colombia el Ministerio de Salud ha definido el sistema de gestión de riesgos centrado en la gestión integral del riesgo en salud, que constituyen estrategias que buscan identificar los riesgos, cuantificar y priorizar el riesgo en función de su probabilidad e impacto de ocurrencia, analizar estos riesgos potenciales que se pueden derivar de la atención del paciente e implementar e invertir en modelos de gestión de riesgos, con el fin de mejorar, controlar y disminuir costos en la atención en salud (47).

Este sistema permite analizar y prevenir la ocurrencia de EREND en instituciones de salud, identificar las fallas y desarrollar además habilidades para la interpretación y análisis de estos eventos usando metodologías que pueden ser reactivas (respuesta generada por un EREND) y/o proactivas (implementación de procesos previo a la ocurrencia de un EREND) (47).

Existen diferentes tipos de sistemas de gestión de riesgos, basados en análisis de procesos:

- Herramientas a prueba de error: Estrategias que diseñan procesos para evitar errores humanos o automatizados en actividades repetitivas, se considera que estas herramientas son el punto de partida para comprender mejor el impacto de los errores en los servicios de salud y ayuda a implementar soluciones que sean efectivas para prevenir la ocurrencia de estos, en lugar de aquellas que solo sean económicas o fáciles de implementar (47, 48).
- Análisis de modo de fallas y efectos: Este sistema ha sido recomendado para el contexto colombiano, utilizando un método proactivo y reactivo sistemático para evaluar el impacto de múltiples fallas, con el fin de identificar las partes del proceso de atención que deben ser modificadas para anticiparse a un error minimizando su impacto (47). Para esto se requiere de un equipo multidisciplinario entrenado para comprender estos procesos ya que este tipo de análisis es subjetivo y depende de la experiencia del analista (49).
- Evaluación del riesgo probabilístico: El cual evalúa los riesgos y detecta la probabilidad de ocurrencia de los eventos y el impacto de este (47), sin embargo cuantificar un error humano no es tan fácil, este modelo es útil en sitios de alto

riesgo como en centrales nucleares, pero para sitios donde no se ha cuantificado los riesgos no resulta tan fácil asignar una probabilidad (49).

- Protocolo de Londres: El cual describe un proceso de investigación del análisis de incidentes, inicia con la identificación de un error o EREND y por medio de un equipo investigador, se organiza la información, establece la cronología del incidente, identifica las acciones inseguras y factores contributivos haciendo un análisis exhaustivo y reflexivo de todos los hechos que están concatenados y que conducen al incidente sin buscar culpabilizar sino reflexionar sobre las limitaciones y deficiencias en el sistema sanitario y poder dar recomendaciones y un plan de acción utilizando la experiencia clínica y los conocimientos técnicos (50).
- Métodos de mejoramiento continuo de la calidad: Metodologías que involucran la investigación de análisis de eventos y datos recolectados, identificando factores contributivos de cada acción insegura donde se hacen recomendaciones con el fin que haya una mejora inmediata en la prestación de la atención médica, basándose en el principio de que existe una oportunidad de mejora en cada proceso que se realice y también en cada situación, por este motivo al ser un mejoramiento continuo pueden haber cambios frecuentes en las intervenciones y adopción de nuevas estrategias que puedan ser efectivas (51, 52).
- Análisis causa raíz: Proceso que busca identificar los factores que predisponen un evento hacia resultados no deseados, y así conocer las causas de un problema para diseñar acciones y estrategias correctivas que lo solucionen, disminuyendo la probabilidad de que ocurran eventos similares en el futuro y así asegurar que no se repita, este proceso se realiza en entornos de una cultura de seguridad del paciente y se centra en los factores contribuyentes del sistema, teniendo en cuenta los efectos emocionales del personal involucrado (53, 54).
- Entrenamiento del personal: Basado en la capacitación, entrenamiento, inducción y reinducción del personal de la atención en salud en temas de seguridad y salud en el trabajo que ayuden a mejorar los conocimientos y habilidades para identificar, planificar, implementar y analizar los EREND con el fin de minimizar los efectos negativos e impactos en la salud cuando se presenta un EREND (47, 55).

## 2.4.1 Sistemas de reporte de EREND

Los sistemas de alerta temprana conocidos como sistemas de notificación o de vigilancia son una estructura para organizar los datos y la información basado en una clasificación correctamente elaborada, compuesta por elementos de datos esenciales relativos a la seguridad del paciente, permitiendo recolectar, almacenar y recuperar datos pertinentes de manera organizada con el fin de analizarlos y utilizarlos para identificar fuentes de riesgo y factores que contribuyen a este, alertar a los profesionales sanitarios de problemas efectivos o potenciales o evaluar los sistemas existentes donde sus objetivos principales son el aprendizaje a partir del análisis de las fallas y contribuir a la seguridad del paciente (1, 10, 56). Es importante que las etapas de reporte vayan desde el reporte temprano de incidentes, hasta la verificación del impacto de las propuestas que se generan del análisis de las causas (56). Este ciclo descrito en 1990 por Reason llamado “modelo del queso suizo” donde se analizan los eventos desde un enfoque sistemático, y se consideran estos eventos son producidos por una falla simultanea de unas barreras que no funcionaron correctamente, donde siempre existirán riesgos latentes en todo el proceso de la atención médico y donde las barreras impiden que los riesgos ocasionen daño a los pacientes (40).

La creación de sistemas de registro y notificación de problemas de seguridad constituyen una estrategia clave para aprender de los errores y evitar su recurrencia (8), ayudando a disminuir el retraso en el análisis de los EREND serios y por ende el riesgo de complicaciones derivadas de un primer evento tales como prolongación de la estancia hospitalaria, reingresos, requerimiento de unidad de cuidado intensivo (UCI), morbimortalidad en el paciente, así como el aumento de costos hospitalarios (12, 16).

Estos sistemas de notificación usados en países desarrollados han demostrado mayor éxito cuando son confidenciales, sin identificar nombres del personal de salud, cuando no son punitivos, son fáciles de usar, cuando se usan formatos electrónicos para su registro y cuando se usa una terminología común (56). Para poder crear estos sistemas de notificación se requiere conocer los EREND más frecuentes y en este caso su incidencia en hospitales de alta complejidad, para poderlos identificar oportunamente y evitar que ocurran desenlaces como discapacidad y muerte.

La vigilancia de los ERED se puede realizar de forma pasiva revisando los reportes de EREND y de forma activa buscando y evaluando factores de riesgo que puedan desencadenar un EREND y haciendo un seguimiento de estos (12).

Los métodos de reporte pueden variar según las instituciones desde informes escritos sistemas que centralizan la información desde una página institucional por internet, por correo, llamadas por auto reporte o reportes según revisiones de historias clínicas de EREND por profesionales de la salud o institucionales por auditorias (35).

En Colombia existen programas de monitoreo de los eventos adversos como: tecnovigilancia, farmacovigilancia y hemovigilancia. Estos programas tienen dos tipos de evaluación; pasivamente, en donde solo se reportan los eventos o activamente en el que se buscan además identificar los factores de riesgo y se hace seguimiento a los dispositivos que pueden presentar un EREND. Se han desarrollado actividades que ayudan a la vigilancia activa de los EREND como la realización de rondas de seguridad y evidenciando los pacientes que cumplen con las normas de la institución por medio de listas de chequeo. Una vez identificados los eventos, se utiliza el protocolo de Londres que permite el análisis de los EREND para encontrar las causas que llevaron a que se produjera el evento involucrando todos los niveles de la organización o el método Ancla donde se clasifica el evento y luego se investiga y analiza (50, 57).

## **2.5 Herramientas usadas para la identificación de EREND**

Existen diversas herramientas para evaluar los EREND que se pueden utilizar de forma prospectiva tales como las listas de chequeo o entrevistas y herramientas de detección de EREND de forma retrospectiva, dentro de los cuales está la herramienta de Harvard, el *Global Trigger Tool*, el MRF2 entre otros (20).

La herramienta desarrollada por Harvard llamada "*Harvard Medical Practice Study*" en 1991, permite detectar EEREND usando 18 criterios de detección que incluye: readmisión, lesión durante la hospitalización, reacción adversa por medicamentos, traslado no planificado a cuidados intensivos, reintervención quirúrgica, lesión o reparación de órgano, deterioro neurológico, muerte inesperada, infección, complicaciones como infarto, tromboembolismo, ataque cerebrovascular entre otros. La identificación de EREND

---

consiste en dos etapas: la primera es llevada a cabo por personal de enfermería quienes revisan las historias clínicas y seleccionan quienes presenten un posible evento. Los criterios no son mutuamente excluyentes y pueden presentar más de un criterio. En la segunda etapa, el personal médico entrenado revisa cada historia seleccionada y confirma la presencia o no de un evento adverso. Esta herramienta ha sido usada y modificada en otros países como Dinamarca, Nueva Zelanda y Reino Unido (3, 58-60).

Una herramienta similar es el *Global Trigger Tool* (GTT) desarrollado por el *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) en Estados Unidos con la segunda edición publicada en el 2009. Se basa en la utilización de “Trigger” que se consideran como disparadores, indicios o pistas para detectar en las historias clínicas posibles eventos adversos en forma retrospectiva, se selecciona al azar un número de historias y entre estas se buscan pistas que ayuden a identificar posibles eventos adversos y ser revisado posteriormente para confirmar si hubo o no un evento, utilizando la clasificación de severidad del NCC MERP enfocándose en las categorías E, F, G, H e I, centrándose en los daños y no en los errores de las categorías A - D (61). Esta herramienta ha sido traducida y adaptada en varios países de Europa (62).

El GTT centra los Triggers o pistas en 6 módulos dependiendo si el evento ocurre en la atención general, medicación, cirugía, terapia intensiva, perinatal y en urgencias. El equipo de revisión debe contar con mínimo 3 personas, quienes revisan los Triggers en las historias clínicas de forma independiente, y un tercer revisor revisa el Trigger y busca evidencias de un EREND (42).

El formulario Modular MRF2 (*Modular Revision Form 2*) es un cuestionario que ha sido adaptado en varios países y adaptado al español con el cual el investigador mediante ciertos criterios puede detectar un EREND, fue usado en un estudio español y ha sido utilizado en otros estudios (30, 63). Es un cuestionario que se usa de forma retrospectiva y debe ser diligenciado por un médico, donde se pide describir el suceso, las consecuencias y si se relaciona con los cuidados, la medicación, infección nosocomial, o relacionados con algún procedimiento o diagnóstico y al final pide una marcación de la probabilidad de que ocurriera un EREND. El MRF2 tiene otros módulos donde pide la descripción de las lesiones y sus efectos, el periodo de hospitalización y la posibilidad de prevención del EREND (30, 64).

## 2.6 Cálculos utilizados para el reporte de EREND

Los EREND se pueden reportar como incidencia o prevalencia en términos de tasa o proporción:

Incidencia acumulada se define como el número de casos o eventos nuevos presentados sobre el total de la población a riesgo en un periodo de tiempo, se reporta como proporción (65-67) (Ver ecuación 2-1).

$$\text{Incidencia acumulada} = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Total de población en riesgo}} \times 100 \quad (2-1)$$

Densidad de incidencia se define como el número de casos nuevos teniendo en cuenta el cambio de estado de sano a enfermo en una unidad de tiempo, esta se reporta como tasa (65-67) (Ver ecuación 2-2).

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Total de población por tiempo de observación}} \quad (2-2)$$

Prevalencia se define como el número de eventos que hay en un momento determinado (prevalencia de punto) o en un lapso (prevalencia de periodo) entre el total de la población en ese momento o lapso de tiempo, se reporta en términos de proporción ((65-67) Ver ecuación 2-3).

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Número de casos}}{\text{Total de la población en riesgo}} \quad (2-3)$$

En una revisión sistemática se encontró que las formas de presentación de los eventos adversos varían según el tipo de estudio, encontrándose entre los más frecuentes que usaron en el numerador: pacientes, pacientes - eventos y eventos y en el denominador pacientes, pacientes – tiempo, admisiones, visitas, prescripciones y alarmas- señales – errores (68).

## 2.7 Costos asociados a EREND

En el 2017 se encontró en países que conforman la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) que el 15% de los gastos hospitalarios se debían a EREND, estimando que cada año se gastan billones de dólares estadounidenses (64). Una revisión sistemática encontró en España en el 2011 que los costos asociados a EREND fueron de alrededor del 5.6% del presupuesto sanitario de ese país (69).

En Colombia un estudio encontró que los costos directos causados por los eventos reportables entre los servicios médicos y quirúrgicos en una institución de segundo nivel en la ciudad de Bogotá oscilaron entre \$156 USD a \$50.223 USD encontrándose una mediana de \$ 1.312.216,46 COP (\$685,6 USD) en los servicios quirúrgicos de \$ 1.627.641,92 COP (\$850.4 USD) y en servicios médicos de \$ 1,020,382.87 COP (\$533.2 USD), entre los años 2009 y 2010 (16). Mientras que el promedio de costos relacionados con incidentes, eventos reportables y productos no conformes de un laboratorio clínico en el año 2016 en Antioquia fue \$110. 223 COP (\$44 USD) y su acción correctiva de mayor valor fue de \$75.000 COP (\$30 USD) correspondiente al reproceso de la muestra (70). Otro estudio de costos en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Bogotá se encontró que en cuanto a costos totales asociados a EREND oscilaron entre \$ 83'886.413 (\$ 41.6 USD) a \$ 93'722.519 (\$ 46.5 USD), siendo alrededor de \$ 33'620.645 a \$ 37'754.855 a casos prevenibles (71).

## 2.8 Importancia de la identificación de los EREND

El reporte de estos eventos está encaminado a la seguridad del paciente, buscando la reducción del riesgo de un daño innecesario asociado a su atención (1). Debido a los múltiples problemas de seguridad del paciente como son los eventos relacionados con la medicación y dispositivos, eventos prevenibles, información de eventos deficientes, se requiere de personal calificado, recursos necesarios, una correcta organización de los servicios y su definición de procesos y procedimientos para asegurar una adecuada atención del paciente (72).

Existen estrategias para reducir los eventos reportables que buscan evitar la dependencia de la memoria de los prestadores de salud, simplificando y estandarizando cuando la actividad lo permita, utilizando protocolos y listas de verificación, mejorando el acceso a la información, reduciendo los traslados y cambios entre servicios y mejorando la retroalimentación (40). Desarrollando un ciclo de investigación en Seguridad del Paciente para cuantificar el problema y comprender los factores que determinan la magnitud y su gravedad, cuenta con 5 pasos: 1- Medir el daño. 2- Comprender las causas. 3- Identificar soluciones. 4- Evaluar el impacto. 5- Trasladar a la práctica (72).

En este estudio se considera incluir los hospitales de alta complejidad definiéndolos como aquellos hospitales Hospital de III y IV nivel de complejidad, denominados en la Ley 100/93 y ajustadas en el año 1993 y en la Resolución 5261 de 1994; siendo hospitales de referencia y especializados donde se incluyen unidades especiales como neurocirugía, unidad renal y unidad de cuidados intensivos y donde se encuentran exámenes especializados como TAC, gammagrafías o estudios de medicina nuclear y hospitales que sean de enseñanza o universitarios donde se considera que pueden presentar un número mayor de EREND frente a otros tipos de hospitales (4, 73).

Para poder generar los sistemas de alerta temprana es necesario conocer cuáles son los EREND serios más frecuentes reportados en la literatura donde se incluyan hospitales de alta complejidad incluyendo hospitales universitarios en los que se considera puede ocurrir un mayor número de eventos (17, 31).

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo primario**

Determinar la incidencia de los eventos reportables con efectos no deseados serios en hospitales de alta complejidad descritos en la literatura y hacer una estimación agrupada, por subgrupos de riesgo y de metodología utilizada.

### **3.2 Objetivos secundarios**

- 1- Identificar y caracterizar los principales EREND serios en instituciones de salud de alta complejidad.
- 2- Determinar las consecuencias en salud de pacientes y organizacionales de EREND serios asociados al cuidado de la salud reportados en la literatura.
- 3- Identificar los sistemas de reporte de EREND serios y su localización dentro de los servicios hospitalarios descritos en la literatura
- 4- Determinar la incidencia de eventos que produjeron discapacidad, intervención médica o quirúrgica de urgencia y muerte según los EREND encontrados.

## 4. Metodología

### 4.1 Diseño del estudio

Revisión sistemática y metaanálisis

Teniendo en cuenta que existe información de EREND en la literatura (14, 24-26), se propuso realizar una revisión sistemática para recopilar y sintetizar la evidencia científica, centrándose en este estudio en EREND serios en hospitales de alta complejidad incluyendo hospitales universitarios o de enseñanza para tener resultados confiables con una evidencia más sólida dado que los estudios solos no han aportado resultados definitivos, contribuyendo a una medicina basada en la evidencia.

### 4.2 Criterios de inclusión del estudio

#### - Tipos de estudios:

Estudios publicados desde 1966 (fecha de creación de Medline) hasta agosto del 2021 que describan la incidencia de eventos reportables con efectos no deseados serios en hospitales de adultos, incluyendo estudios observacionales de cohorte prospectivos y/o retrospectivos, ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados y estudios cuasiexperimentales que reporten la incidencia y no prevalencia ya que es el objetivo del estudio, en idiomas español e inglés.

#### - Tipos de participantes (Población):

Estudios que incluyan instituciones de alta complejidad que hayan atendido pacientes mayores de 18 años en cualquier servicio de hospitalización, se decide que solo sean pacientes hospitalizados que es donde se considera puede presentar una mayor incidencia de eventos serios (12, 27).

#### - Condición:

Eventos reportables con efectos no deseados serios donde se incluyen eventos que ocasionen daño en la función o estructura corporal, intervención médica, intervención quirúrgica que conlleven a discapacidad y/o muerte, al ser el termino de EREND reciente

se buscaran estudios con reporte de eventos adversos y palabras similares (injuria, error, efecto adverso).

**- Contexto:**

Hospitales donde se incluyan hospitales de alta complejidad considerando aquellos hospitales que especifiquen cualquiera de los siguientes términos: hospital de alta complejidad, hospitales de referencia, especializados o que cuenten con unidad de cuidados intensivos y se incluirán hospitales de tipo universitario ya que se consideran que prestan servicios con diferentes especialidades médicas y quirúrgicas y cuentan con tecnología de laboratorio y diagnóstico avanzado, se decide incluir hospitales de alta complejidad al no encontrar revisiones sistemáticas con metaanálisis de EREND serios en estos hospitales y donde se pueden presentar una mayor incidencia (27, 31).

### **4.3 Criterios de exclusión del estudio**

**- Tipos de estudios:**

Estudios que evalúen la incidencia de EREND solo de una enfermedad, de solo un evento o medicamento específico, que no especifiquen los eventos serios y reporte de EREND de instituciones psiquiátricas o que solo incluyan población pediátrica ya que el tipo de eventos que se presentan tanto en servicios de psiquiatría y pediatría han evidenciado que son diferentes a los EREND encontrados en otros servicios de hospitalización (74-76).

### **4.4 Tipos de medidas de desenlace**

- Desenlace primario: Descripción de incidencia de eventos reportables con efectos no deseados serios (eventos adversos serios) incluyendo: incidencia acumulada (en términos de proporción) y densidad de incidencia (tasa).
  
- Desenlaces secundarios: Consecuencias de salud: Mortalidad, discapacidad y morbilidad asociada, eventos prevenibles, reintervenciones médicas y quirúrgicas, días de hospitalización, calidad de vida.

Organizacionales: Costos, localización dentro de los servicios de las instituciones, litigios, imagen institucional.

## 4.5 Métodos de búsqueda para identificación de estudios

Se realizó a través de la búsqueda en bases de datos electrónicas y búsqueda manual, en idiomas inglés y español, sin límite de fecha.

### 4.5.1 Búsquedas electrónicas

Para la selección de estudios en bases de datos electrónicas se realizó una estrategia de búsqueda, usando descriptores en español en ciencias de la salud (DeCS), en inglés *Medical SubHeadings* (MeSH) y términos Emtree considerando los sinónimos, variantes y abreviaturas y términos libres. Estudios disponibles en el Sistema Nacional de Bibliotecas de la Universidad Nacional donde se encuentra la base de datos CENTRAL de Cochrane, MEDLINE vía PUBMED, LILACS, EMBASE vía OVID, CINAHL y CRD (*Centre for Reviews and Dissemination University of York*). La ecuación de búsqueda se encuentra en el anexo A.

### 4.5.2 Otras fuentes

Se buscó en el portal Clinical Trials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) y el registro de ensayos clínicos de la Unión Europea ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) estudios en curso, búsqueda manual en bases de datos especializadas en seguridad: *European Medicines Agency*, IHI (*Institute for health improvement*), *The Uppsala Monitoring Centre spontaneous reporting database*, *The Joint Commission*, MedWatch, la FDA, Google Scholar y literatura gris en el sistema de información de literatura gris de Europa "OpenGrey" ([www.opengrey.eu](http://www.opengrey.eu)) (ver anexo A).

## 4.6 Selección de estudios

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura por dos revisores de forma independiente identificando la incidencia de eventos reportables con efectos no deseados serios en hospitales de alta complejidad.

La selección de artículos elegibles se realizó a través de la revisión de títulos y resúmenes por parte de los dos revisores, siendo incluidos si al menos uno de los investigadores lo seleccionara.

Se obtuvo el texto completo de todos los estudios clasificados como potencialmente elegibles por los dos revisores. Aquellos que no contaran con resumen o el título no brindara información suficiente para clasificarlos, fueron excluidos. Los dos revisores, de forma independiente, evaluaron el texto completo de los estudios potenciales para incluir e identificarán los criterios de inclusión.

Se registraron las razones de exclusión en un formulario de exclusión y los estudios incluidos en una tabla con las características de cada estudio. Durante este proceso hubo discrepancia entre los revisores en 7 estudios y se decidió la inclusión de 2 y exclusión de 5, de común acuerdo entre los dos revisores.

## 4.7 Extracción y manejo de datos

Se utilizó un formato electrónico de Excel donde estaban las características de los estudios e información de los desenlaces. Los dos revisores extrajeron y consignaron en el formato de forma independiente las características que se presentan a continuación:

- **Referencia bibliográfica:**
- Autor principal y año de publicación
- Título completo del estudio
- Revista donde fue publicado
- País donde se realizó el estudio
- **Métodos:**
- Diseño del estudio (tipo de estudio y direccionalidad)
- Contexto (tipo, características y numero de hospitales incluidos en el estudio)
- Tiempo de seguimiento y de recolección de datos
- Objetivo del estudio
- Población del estudio y tamaño de la muestra
- Criterios de inclusión y de exclusión
- Definición de EREND serio (evento adverso serio)
- Metodología empleada para la identificación y clasificación de EREND (eventos adversos)
- Tipo de incidencia reportada
- Aspectos éticos
- Fuente de financiación

- Conflicto de interés
- Evaluación de sesgos
- **Desenlaces:**
- Resultado de incidencia de EREND serios
- Identificación de EREND prevenibles
- Desenlaces más frecuentes
- Fuente de información de EREND (sistema de reporte)
- Consecuencias de salud:
- Mortalidad
- Discapacidad
- Morbilidad asociada
- Reintervenciones médicas y quirúrgicas
- Días de hospitalización
- Calidad de vida
- A nivel organizacional:
- Reporte de costos, litigios, imagen institucional

## 4.8 Evaluación de riesgos de sesgo en estudios incluidos

La evaluación del riesgo de sesgo se inspeccionó de según el tipo de estudio. Los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados con el instrumento RoB 2 (77), los ensayos clínicos no aleatorizados, y cuasi experimentales tipo antes y después con ROBINS-I (78), y los estudios de pronóstico con el instrumento QUIPS (79).

Estudios observacionales con herramientas creadas para incidencia o prevalencia en términos de proporción que se usaron simultáneamente para este estudio, para comparar el grado de acuerdo entre los revisores al ser cada estudio evaluado independientemente al no existir un Gold estándar, estas herramientas fueron:

- La herramienta de sesgos desarrollada en la tesis de la Dra. Maria Teresa Vallejo (68). donde combina 2 herramientas: la herramienta de Schema y el checklist para estudios de

prevalencia (proporciones) de *Joanna Briggs Institute* (80), donde se incluye 11 ítems teniendo los dominios de sesgo de selección, detección, desempeño, reporte y otras fuentes de sesgo relacionadas con el tiempo de seguimiento y adecuado método estadístico.

- La Herramienta de Loney P, et al. 1998, es el producto del estudio llamado: Valoración crítica de la literatura de investigación en salud: prevalencia o incidencia de un problema de salud. Ha sido utilizada en metaanálisis de incidencias en términos de proporciones de otros problemas de salud (81). Esta herramienta contiene 8 ítems donde evalúa si fueron validos los métodos de estudio de prevalencia o incidencia en términos de proporción por medio del diseño, marco muestral, tamaño de muestra, criterios objetivos, resultados de manera imparcial, tasa de respuesta adecuada, interpretación de los resultados si el resultado de prevalencia o incidencia se presenta con intervalos de confianza y análisis de subgrupos y por último la aplicabilidad de los resultados si se describen los temas de estudio son similares a los que interesan.

## 4.9 Análisis estadístico y síntesis de datos

### 4.9.1 Tipos de medidas de desenlace

**Desenlace principal:** Resultado de incidencia de EREND serios en hospitales de alta complejidad reportados en términos agrupados como tasa de incidencia o densidad de incidencia. Se realizó una estimación directa de los resultados y además se hizo una estimación indirecta a partir de los eventos que fueron considerados más serios, teniendo en cuenta que puede existir una subestimación de los eventos que reportan los autores y que no en todos los estudios estaban descritos de forma directa.

**Desenlaces secundarios:** Descripción y frecuencia de la localización hospitalaria de los eventos, tiempo de estancia hospitalaria, consecuencias en salud de EREND serios y desenlaces a nivel organizacional.

### 4.9.2 Manejo de los datos no disponibles

Se calculó los datos faltantes con la información numérica disponible, en los casos donde no había información se dejó sin esta información.

### 4.9.3 Síntesis de los datos

#### **Análisis descriptivo:**

Como primer paso se realizó el diagrama PRISMA (82) con el resumen de los estudios incluidos y excluidos. El componente descriptivo se realizó con los datos extraídos y consignados en el formulario de recolección, las variables cualitativas se reportaron con frecuencias absolutas y relativas, y los datos cuantitativos se reportaron con promedios y desviación estándar (SE) o mediana y rango intercuartílico (IQR) según la normalidad de los datos en los estudios incluidos, realizando un reporte de rango entre los hallazgos encontrados entre los estudios.

#### **Análisis cuantitativo:**

Al tomar como resultado la incidencia acumulada se planteó para el desarrollo del metaanálisis de proporciones usar el método de proporciones sin transformación y compararlo con proporciones transformadas que se recomienda para este tipo de resultados para buscar una distribución normal con el fin de estimar la proporción combinada y aumentar la validez de estos resultados (83-85).

Para usar el método de proporciones directas se debe calcular el tamaño del efecto, el error estándar, la varianza muestral y el peso de la varianza inversa por medio de las siguientes ecuaciones:

Se tiene en cuenta la proporción directa (Ver ecuación 4-1):

$$ES_p = p = \frac{k}{n} \quad (4-1)$$

Su varianza muestral (Ver ecuación 4-2):

$$Var p = SE_p^2 = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (4-2)$$

Y el peso de la varianza inversa (Ver ecuación 4-3):

$$wp = \frac{1}{Var p} = \frac{1}{SE_p^2} = \frac{n}{p(1-p)} \quad (4-3)$$

La proporción promedio ponderada se puede calcular como se muestra a continuación (Ver ecuación 4-4):

$$ESp = P = \frac{\sum(w_i ES_i)}{\sum w_i} \quad (4-4)$$

con su varianza muestral (Ver ecuación 4-5):

$$Var p = SE_p^2 = \frac{1}{\sum w_i} \quad (4-5)$$

Cuando las proporciones se acercan a 0.5 se considera que las proporciones siguen una distribución binomial que se considera simétrica, sin embargo, rara vez se cuentan con proporciones de 0.5, se ha propuesto que cuando las proporciones son inferiores a 0.2 superiores a 0.8 es poco probable que se distribuyan normalmente dando resultados sesgados (84, 85).

Se plantea por esto la transformación Logit o Log Odds (83-85) y doble arcoseno metodología propuesta en 1950 por Freeman y Tukey para estabilizar la varianza y lograr normalidad (86).

La transformación Logit, transforma las proporciones en el logaritmo natural de las proporciones y todos los análisis se realizarán con Logit pero su valor final será en proporciones siguiendo las siguientes ecuaciones (Ver ecuación 4-6) (85):

$$ES_l = \log_e \left( \frac{p}{1-p} \right) = \ln \left( \frac{p}{1-p} \right) \quad (4-6)$$

Con su varianza muestral (Ver ecuación 4-7):

$$Var_l = SE_l^2 = \frac{1}{np} + \frac{1}{n(1-p)} \quad (4-7)$$

Y el peso de la varianza inversa (Ver ecuación 4-8):

$$w_l = \frac{1}{SE_l^2} = np(1-p) \quad (4-8)$$

Luego convertir los valores transformados en las unidades originales de proporciones con la siguiente ecuación (Ver ecuación 4-9):

$$p = \frac{e^{\log_i t}}{e^{\log_i t} + 1} \quad (4-9)$$

Esta transformación puede presentar limitaciones al presentar una inestabilidad en la varianza y puede colocar un peso indebido en los estudios (83, 84), por esto se hace la transformación doble arcoseno que logra una transformación estabilizadora de varianza (85), se recomienda este método cuando el tamaño de muestra es pequeño (84).

La transformación doble arcoseno se logra con la siguiente ecuación (Ver ecuación 4-10):

$$ES_t = \frac{1}{2} \left( \sin^{-1} \sqrt{\frac{k}{n-1}} + \sin^{-1} \sqrt{\frac{k+1}{n+1}} \right) \quad (4-10)$$

La varianza muestral se calcula mediante (Ver ecuación 4-11):

$$Var t = \frac{1}{4n+2} \quad (4-11)$$

Y la transformación inversa se calcula mediante la ecuación propuesta por Miller (1978) (Ver ecuación 4-12):

$$p = \frac{1}{2} \left[ 1 - \operatorname{sgn}(\cos t) \sqrt{1 - \left( \sin t + \frac{\sin t - \frac{1}{\sin t}}{n^t} \right)^2} \right] \quad (4-12)$$

Logrando con este método estabilizar la varianza y lograr una distribución normal.

Se calculó la proporción de resumen ponderada bajo el modelo de efectos aleatorios al tener en cuenta que no existen estudios que se consideren iguales y por ende se presenta heterogeneidad entre los estudios. Se evaluó la heterogeneidad de los resultados de los estudios a través de la inspección visual de los Forest plot y con el cálculo del estimativo  $I^2$  y Tau. Si se presentaba una heterogeneidad baja (< 40%) se reportaba el metaanálisis. El metaanálisis resultante dio una proporción agrupada y se reportó el IC del 95%, los

resultados se presentan gráficamente con un Forest plot. De acuerdo con los resultados se realizó un análisis por subgrupos asociado a los eventos reportables, se reportaron por medio de efectos aleatorios de proporciones (incidencia acumulada) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) (87).

Al revisar la heterogeneidad entre los estudios se calculó el intervalo de predicción que considera el rango de los valores de las proporciones se pueden esperar en escenarios futuros ya que tiene en cuenta la dispersión que existe entre las diferentes poblaciones de los estudios. Se considera que, en ausencia de heterogeneidad entre los estudios, el intervalo de predicción coincide con el intervalo de confianza y en caso de heterogeneidad este intervalo puede cubrir un rango más amplio que el intervalo de confianza (88, 89).

La evaluación de sesgo con las herramientas descritas previamente se realizó con el programa Review Manager de la Colaboración Cochrane (90) y los análisis estadísticos por medio del programa estadístico Stata 15 y R versión 3.6.0. Al ser una revisión sistemática con metaanálisis de proporciones no se pudo utilizar el programa GRADE pro GDT para evaluar la calidad de los resultados, este programa solo permite evaluar preguntas de intervención o pruebas diagnósticas (91), se utilizaron los criterios de la Universidad de Sídney para evaluar la evidencia en salud pública intervenciones (92) donde se agrupan los estudios con base a la pregunta de investigación similar al programa GRADE pro, se evalúa la calidad de los estudios en una escala de 1 (pobre calidad) a 5 (excelente calidad), consistencia de los estudios en una escala de 1 (poco consistente) a 5 (muy consistente), aplicabilidad de los estudios al contexto del país (68, 92).

## **4.10 Aspectos éticos**

De acuerdo con la clasificación del artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo debido a que se obtienen datos de estudios publicados y se ajusta a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Según el Acuerdo 035 de 2003 por el cual se expide el Reglamento sobre Propiedad Intelectual en la Universidad Nacional de Colombia el presente estudio hace parte de una tesis de Maestría de Epidemiología Clínica, por lo cual reconoce a la Universidad Nacional de Colombia como titular de derechos de autor.

De acuerdo con los Decretos 309 de 2000 y 1375 y 1376 de 2013 del Ministerio del Medio Ambiente y Resolución 1348 de 2014 los cuales el Ministerio del Medio Ambiente reglamenta la investigación científica sobre diversidad biológica y el acceso a recursos de genéticos, se considera este estudio cumple con las reglamentaciones ambientales teniendo en cuenta que se trata de una investigación de estudios secundarios.

El presente estudio fue publicado en la página de PROSPERO para protocolos de revisiones sistemáticas con el código: CRD42020181786.

El estudio cuenta con la aprobación por parte del comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia en el acta N. 024-322-19.

#### **4.10.1 Declaración de conflicto de interés**

Se declara no presentar conflictos de intereses en los investigadores de este proyecto.

---

## 5. Resultados

### 5.1 Resultados de la búsqueda

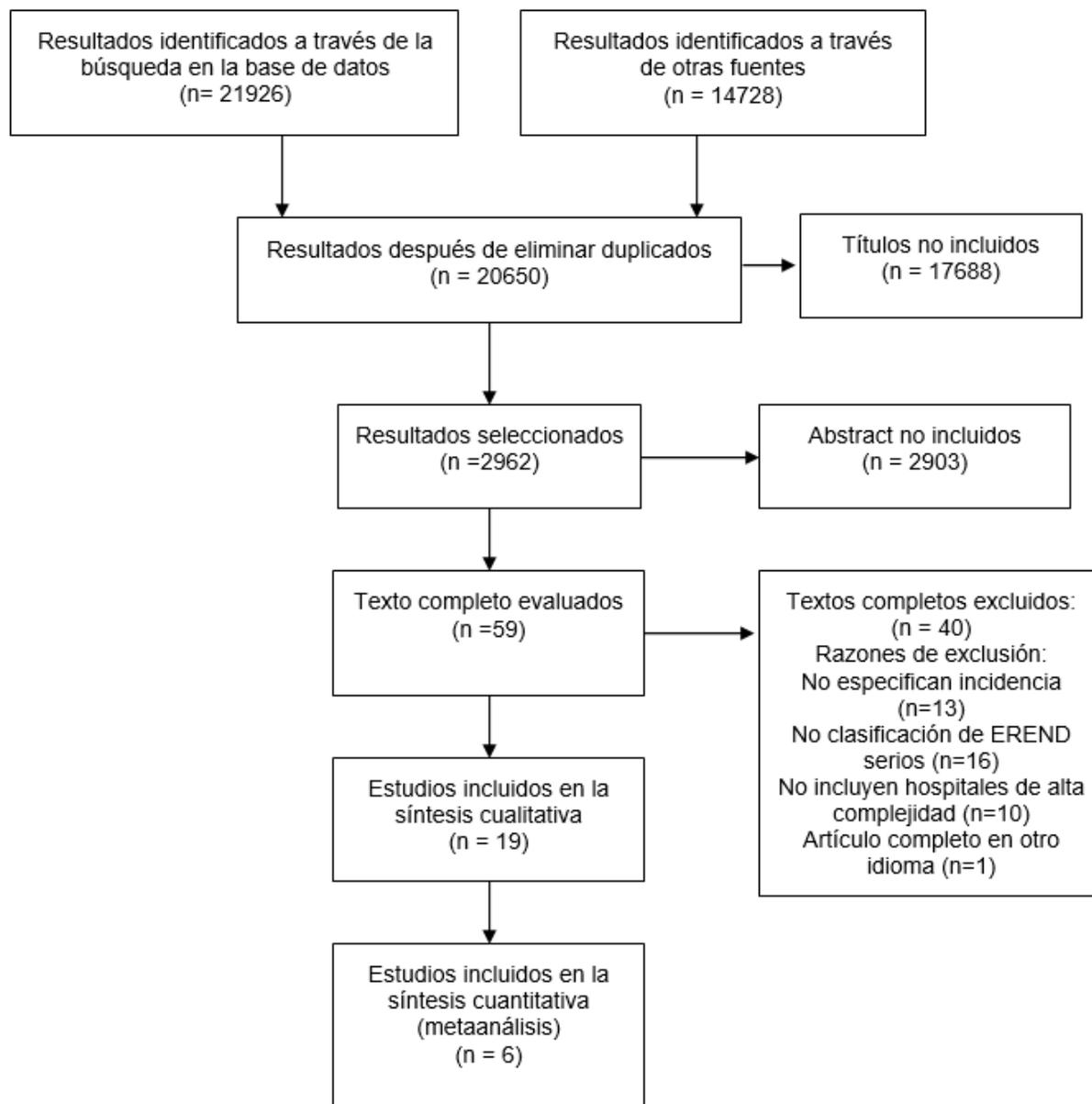
Durante el mes de abril de 2020 se realizó la búsqueda en bases de datos y otras fuentes según los criterios previamente establecidos por dos revisores, realizando una actualización de la búsqueda en el mes de agosto de 2021.

Se encontraron 36.654 artículos, siendo 21.926 de bases de datos: PUBMED, CENTRAL, MEDLINE, OVID, LILACS, EMBASE, CINAHL y CRD. A través de otras fuentes se encontraron 14.728: clinical trials, registro de ensayos clínicos de la Unión Europea, *European Medicines Agency*, IHI, *The Uppsala Monitoring Centre spontaneous reporting database*, *The Joint Commission*, MedWatch, FDA, Google Scholar y en OpenGrey. De estos estudios se encontraron duplicados (n= 7.630) en Google Scholar.

Posterior a la eliminación los duplicados y títulos que no correspondían con los criterios de búsqueda, se seleccionaron 2962 estudios para revisión del resumen (Abstract).

Se seleccionaron 59 artículos para la revisión de texto completo, de los cuales 19 artículos se incluyeron en la síntesis cualitativa y 6 para el metaanálisis, sin embargo, se muestran los resultados de forest plot de los 19 artículos evidenciando la heterogeneidad existente y los forest plot por subgrupos que permitió encontrar una agrupación con baja heterogeneidad para el metaanálisis. Estos resultados se. presentan en el diagrama de flujo PRISMA (82) en la (Figura 5-1). En el anexo A se presentan las estrategias de búsqueda en las bases de datos y paginas mencionadas.

**Figura 5-1** Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: Elaboración propia

## 5.2 Estudios incluidos

Los estudios incluidos fueron publicados entre los años 1981 a 2018, 3 estudios fueron publicados en español: Gaitán 2008 (5), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63) y 16 estudios

en inglés: Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Meester 2013 (103), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46).

En cuanto a la direccionalidad de los estudios, la mayoría fueron estudios retrospectivos: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46), un estudio descrito como revisión de registros médicos en el que hicieron revisión de historias clínicas para determinar la incidencia de EREND Asavaroengchai 2009 (98). Solo 4 estudios fueron prospectivos: Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Meester 2013 (103), un ensayo clínico O'Leary 2011 (102).

Las razones de exclusión de los estudios fueron porque no realizaron reporte de eventos adversos serios, reportaban EREND en general, no había reporte de incidencia o los hospitales no fueron alta complejidad. Se encontró un estudio con título y resumen en inglés, pero el texto completo en italiano. En el Anexo B se presentan la razón de exclusión de cada artículo.

### **5.3 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

Se evaluaron 3 herramientas de sesgos por parte de los dos revisores según el tipo de estudio: La herramienta ROBINS-I se realizó solo para un estudio O'leary (102) por su diseño es un estudio al ser un estudio cuasi experimental sin ser aleatorizado, evaluando el sesgo debido a confusión, selección de participantes, sesgo en la clasificación de las intervenciones, debido a desviaciones de las intervenciones previstas, datos faltantes, medición del resultado y en la selección del resultado informado, siendo de bajo riesgo.

Dado que la mayoría de los estudios donde se evalúan los eventos adversos son estudios observacionales se buscaron herramientas que evaluaran incidencia en términos de proporción y se encontraron dos herramientas para prevalencia que se pueden usar para incidencia en términos de proporciones, la primera herramienta fue diseñada para evaluar

la prevalencia de eventos adversos (68) y la segunda herramienta para prevalencia o incidencia de problemas de salud (81). Al no tener un Gold estándar se decidió utilizar las dos herramientas y evaluar el grado de acuerdo de los dos revisores del estudio que evaluaron los sesgos de cada estudio con las dos herramientas.

La primera herramienta producto de la tesis de la epidemióloga Maria Teresa Vallejo (68) combina las herramientas del instituto de Joanna Briggs y la herramienta de Schema con 11 ítems en total, se obtuvo un porcentaje de acuerdo entre los dos revisores de 94% Kappa: 0.43 ( $p < 0.001$ ).

Los estudios que presentaron un riesgo bajo fueron: Brennan 1991 (58), Aranaz 2009 (64), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96) y Gaitán 2008 (5), Nilsson 2018 (46), Soop 2009 (99) y estudios donde solo 1 ítem presento alto riesgo o no fue claro: Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Lancis 20014 (63), Rutberg 2014 (73) y Kurutkan 2015 (104). Los ítems donde se presentaron riesgo alto fueron relacionados con el tamaño de muestra que no era adecuado, no describían factores de confusión y no describían perdidas en el estudio.

La segunda herramienta de Loney P., et al. 1998 (81) para estudios de incidencia y prevalencia compuesta por 8 ítems, donde se obtuvo un porcentaje de acuerdo: 94% Kappa: 0.75 ( $p < 0.001$ ). El porcentaje de acuerdo fue igual entre las dos herramientas, sin embargo, con esta última herramienta el índice kappa fue mayor, considerando un buen grado de acuerdo según Landis y Koch (105), esta diferencia del índice kappa se debió al hecho de que el número de ítems que con la segunda herramienta era menor y el número de ítems calificados igual fue mayor con esta herramienta que con la primera.

Los estudios que presentaron bajo riesgo de sesgo con esta herramienta fueron: Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Forster 2004 (96), Nilsson 2018 (46). Los que presentaron alto riesgo en un solo ítem fueron: Brennan 1991 (58), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93) y Lancis 2014 (63). Los ítems donde se presentaron más alto riesgo fueron: marco de muestreo, tamaño de la muestra menor a 300 pacientes, tasa de respuesta por no describir las pérdidas y resultados donde no presentaban el intervalo de confianza.

En el anexo C se describen la evaluación de sesgos con las herramientas utilizadas.

## 5.4 Metodología en los estudios incluidos

En cuanto al diseño de estudio donde especificaron que fueron de cohorte retrospectivos fueron: Aranaz 2009 (64), Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63), Nilsson 2018 (46), estudios que solo reportan que fueron estudios retrospectivos, sin embargo al revisar la metodología se trataron de cohorte: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Soop 2009 (99), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104). Un estudio que hicieron reporte de incidencia a partir de la revisión de historia clínica fue Asavaroengchai 2019 (98). Dos estudios fueron estudios de cohorte con direccionalidad prospectiva: Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), dos estudios que solo reportan que fueron estudios prospectivos que al revisar la metodología correspondían a estudios de cohorte: Steel 2011 (94), Meester 2013 (103) pero al revisarlos se trató de cohorte prospectivos. Un solo estudio fue un ensayo cuasiexperimental O'Leary 2011 (102). Todos los estudios reportaron el tiempo de seguimiento de los pacientes hospitalizados.

Los estudios tomaron como fuente de reporte de los EREND las historias clínicas: Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Gaitán 2008 (5), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46). Un estudio revisó los informes realizados por las enfermeras de hospital Meester 2013 (103), un estudio revisó los reportes realizados por pacientes Weingart 2015 (97), el ensayo cuasiexperimental revisó los reportes realizados en las rondas de estudio O'Leary 2011 (102).

La mayoría de los estudios tuvieron como objetivo general determinar la incidencia de EREND (eventos adversos): Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63) y Nilsson 2018 (46), solo un estudio fue de eventos serios Meester 2013 (103), todos los estudios en los resultados reportaron la incidencia de EREND serios. Los estudios incluidos explicaron los criterios de inclusión sin embargo los criterios de exclusión no fueron reportados en los estudios: Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95),

Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Classen 2011 (101), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73) y Kurutkan 2015 (104).

Los estudios que hicieron un cálculo de tamaño de muestra fueron: Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73) y Nilsson 2018 (46), otros no describieron un método claro: Brennan 1991 (58), Forster 2004 (96), O'Leary 2011 (102), Lancis 2014 (63) y Kurutkan 2015 (104), otros reclutaron el total de población dentro del periodo de estudio: Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Lucas 2012 (93) y Meester 2013 (103).

La mayoría de los estudios fueron sometidos a comité de ética de las instituciones donde se realizaron: Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46). Solo en algunos estudios se describe la fuente de financiación: Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104) y Nilsson 2018 (46).

Los estudios que declararon no presentar conflicto de interés fueron: Forster 2004 (96), Asavaroengchai 2009 (98), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Lancis 2014 (63), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104) y Nilsson 2018 (46), dos estudios declararon algún tipo de interés al mencionar que recibieron algún soporte económico: Baker 2004 (95), O'Leary 2011 (102) y otros no mencionaron: Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100) y Classen 2011 (101). Solo 10 estudios declararon las limitaciones en sus estudios: Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Lancis 2014 (63) y Rutberg 2014 (73).

### 5.4.1 Población de los estudios incluidos

Estudios que involucraron un (1) solo hospital de alta complejidad la mayoría de tipo de enseñanza o universitario: Steel 1981 (94), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), O’Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), 3 hospitales: Gaitán 2008 (5), Nilsson 2018 (46), 8 hospitales: Kennerly 2014, entre 20 a 63 hospitales: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99) y Nilsson 2018 (46). Con un total de pacientes incluidos en todos los estudios de 166.400.

La edad de los pacientes incluidos en los estudios fue reportada en unos con una mediana de 31 a 71 años: Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Gaitán 2008 (5), Nilsson 2018 (46), y en otros con promedio de 50 a 66 años: Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Classen 2011 , O’Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103) y Kurutkan 2015 (104). Cuatro estudios categorizaron la edad y lo reportaron en frecuencias categorizando la edad en intervalos: Forster 2004 (96), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99) y Letaief 2010 (100). Un estudio reporto un promedio de edad de 63 años en quienes presentaron EREND (Lucas 2012 (93)).

En cuanto al género los porcentajes fueron similares, en algunos estudios las mujeres presentaron un mayor porcentaje de la población del estudio: Gaitán 2008 (5), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O’Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63), Nilsson 2018 (46), en otros el mayor porcentaje correspondían a hombres: Weingart 2005 (97), Meester 2013 (103), Rutberg 2014 (73) y Kurutkan 2015 (104).

### 5.4.2 Definición y clasificación de EREND

El termino usado en los estudios fue evento adverso (*adverse event*) excepto el estudio publicado en 1981 que usaron el término “*iatrogenic illness*” (Steel 1981 (94)) para referirse a los EREND, la mayoría de los estudios explican la definición usada para el estudio de EREND, solo un estudio no explicó la definición de EREND (Kennerly 2014 (10)).

Dentro de la clasificación de severidad de los EREND se encontró que algunos usaron la clasificación del NCC MERP o similares: Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101),

Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104) y Nilsson 2018 (46). 7 categorías para la severidad: Brennan 1991. Escala de 1 a 6 de severidad: Gaitán 2008 (5) y Soop 2009 (99). Nivel según el riesgo de severidad y mortalidad clasificándolos entre 1 a 4: Meester 2013 (103) y O'Leary 2011 (102). Clasificación como leve o mínimo, moderado o grave y severo, permanente, potencialmente mortal o muerte: Baker 2004 (95), Weingart 2005 (97), Aranaz 2009 (64), Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93) y Lancis 2014 (63), otros solo clasificaron la severidad como menor o mayor: Steel 1981 (94) y uno clasifica la severidad según discapacidad y muerte: Forster 2004 (96).

### **5.4.3 Herramientas para evaluar EREND**

En cuanto a las herramientas para evaluar los EREND en los estudios se encontró que usaron la herramienta de Harvard: Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Soop 2009 (99), Lucas 2012 (93) y Lancis 2014 (63), similar a la de Harvard, pero realizada en Australia en 1995: Letaief 2010 (100). La herramienta del *Global Trigger Tool*: Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104) y Nilsson 2018 (46). Instrumento *Modular Review Form* (MRF2): Aranaz 2019 (64). Un cuestionario diferente diseñado para el estudio: Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), O'Leary 2011 (102) y Meester 2013 (103).

## **5.5 Incidencia de Eventos Reportables con Efectos No Deseados (EREND) serios**

### **5.5.1 Incidencia de EREND**

En todos se estableció la incidencia como incidencia acumulada (proporción), y algunos reportaron adicionalmente la densidad de incidencia (tasa): Weingart 2005 (97), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Meester 2013 (103), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73) y Kurutkan 2015 (104).

La incidencia de EREND global en los estudios se encontró entre 3.7% a 41%: Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O'Leary 2011

(102), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104) y Nilsson 2018 (46). La tasa de incidencia fue de 61,4 EREND por 1.000 pacientes-días y 8.8 a 38.1 EREND por 100 admisiones (Weingart 2005 (97), Kennerly 2014 (10)). Los estudios que reportaron la incidencia con su intervalo de confianza fueron: Brennan 1991 (96), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Nilsson 2018 (46), encontrando una gran variabilidad de la incidencia entre estudios.

Se encontró que la incidencia de EREND fue mayor en la mayoría de estudios que evaluaron solo 1 hospital de alta complejidad de tipo universitario o de enseñanza encontrándose esta incidencia entre 6.2% a 41% (Steel 1981 (94), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Ruberg 2014 (73), Lancis 2014 (63), Kurutkan 2015 (104)), a diferencia de los estudios donde incluían varios hospitales, la incidencia se encontraba entre 3.7% y no superaba el 13.1% (Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Soop 2009 (99), Aranaz 2009 (64), Nilsson 2018 (46)), solo un estudio que incluyó varios hospitales (10 hospitales) la incidencia fue de 38.1% (Kennerly 2014 (10)). En un estudio que incluyeron 3 hospitales presento una incidencia de 33.2%, al revisar estos hospitales 2 eran de enseñanza y 1 de alta complejidad (Classen 2011 (101)).

### **5.5.2 Incidencia de EREND serios**

La incidencia de EREND serios catalogados como serios, moderados o graves se encontró en un rango entre 0.3% a 29% del total de la población que incluyeron en los estudios, al revisar la incidencia de EREND serios entre hospitales fue similar la variación entre 1 solo hospital y varios hospitales (Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Baker 2014 (95), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46)).

Se realizó una estimación indirecta del porcentaje de eventos que fueron definidos como serios del total de eventos que se presentaron, encontrando un rango muy variado entre 0.7% a 27%, la mayoría de los estudios presentaron un bajo porcentaje entre 0.7% al 8%:

Gaitán 2008 (5), Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Lancis 2014 (63), Kurutkan 2015 (104) y Nilsson 2018 (46) y solo 4 estudios presentaron un porcentaje entre el 23% al 27%: Steel 1981 (94), Baker 2004 (95), Letaief 2010 (100), O'Leary 2011 (102). Esta diferencia de porcentajes puede estar sesgada según la definición de evento adverso serio y depende también del número de eventos que se toman en total.

En un estudio donde solo evaluaron EREND serios encontraron que la mayoría requirieron hospitalización en UCI (105 de 126), la severidad la reportaron en 4 niveles siendo 1 el menos severo y el 4 el más severo, nivel 1: 37%, nivel 2: 42%, nivel 3: 14% y nivel 4: 6%, sin embargo, no especifican cada nivel y riesgo de mortalidad entre 1 a 4, siendo 1 el de menor riesgo y 4 el de mayor riesgo de mortalidad, donde el nivel 4 fue de 5% (Meester 2013 (103)).

### **5.5.3 EREND más frecuentes y localización**

Entre los servicios donde más se presentaron EREND fueron en servicios quirúrgicos con un rango entre 29% a 64% (Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104)) y en 3 estudios el primer lugar fue la unidad de cuidados intensivos con un rango entre 36,4% a 49.6% (Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63)), en dos estudios el servicio médico tuvo una frecuencia mayor de 53% y 72.5% (Weingart 2005 (97) y Meester 2013 (103)). En los estudios donde el segundo lugar fue en servicios médicos incluyendo medicina interna se encontró un rango de frecuencia de 28% a 45% (Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Lucas 2012 (93), Rutberg 2014 (73)). Respecto a la gravedad se encontró que en UCI se presentan más EREND serios que en otros servicios (Lucas 2012 (93)). En un estudio que fue seguido durante cuatro años se encontró que los eventos adversos serios redujeron su incidencia año tras año en eventos serios que se asociaban a infección, compromiso de signos vitales, síntomas urinarios, hemorragia o trombosis disminuyendo la incidencia de 13.1% (IC 95%: 12.7% - 13.6%) en el 2013 hasta 10.9% (IC 95%: 10.4% - 11.4%) en el 2015 y mostró un leve aumento en el 2016 de 11.4% (IC 95%: 10.9% - 12.0%) al hacer una mayor vigilancia de los EREND (Nilsson 2018 (46)).

Los EREND más frecuentes se encontraron los relacionados con procedimientos quirúrgicos (entre 8% a 40.5%), infecciones (entre 12.7% a 26.5%), medicación (entre 7% a 46%) y errores relacionados con el cuidado (7%) (Steel 1981 (94), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Kurutkan 2015 (104)). Solo en un estudio los porcentajes fueron bajos reportando Infección: 4.65%, procedimiento quirúrgico: 1.77%, medicación: 1.4% aunque no explican en el denominador si fue el total de la población o de EREND (Nilsson 2018 (46)).

Los estudios donde en primer lugar se encontraron los relacionados con procedimientos quirúrgicos fueron Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), con una frecuencia entre 27.6 hasta 40.5%. Los estudios donde en primer lugar fue infección: Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104) se encontró una frecuencia entre 21% a 47%, medicación: Weingart 2005 (97), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), se encontró una frecuencia entre 38% a 46%.

En cuanto a EREND específicos en estudios donde en primer lugar se presentaron en servicios quirúrgicos seguidos por servicios médicos, los EREND más frecuentes fueron: daño en órgano 39.4%, infección 28.6%, sangrado 17.4%, sufrimiento mental 15.8%, trombosis 4.1% (Soop 2009 (99)), procedimientos 17% a 25% infección nosocomial 25.3% medicación 37.4% a 46%, asociado con el cuidado 7.6% diagnóstico 2.7% a 4% (Aranaz 2009 (64), Weingart 2005 (97)), complicaciones operativas 62%, medicación 19%, infección nosocomial 19% (Forster 2004 (96)), complicaciones intraoperatorias: 27.6%, complicaciones no técnicas: 15.7%, obstétricos: 16.4%, infección 12.5%, medicamentos 9.2%, diagnóstico 3% (Gaitán 2008 (5)), cuidado médico 13%, respuesta de emergencia 11.4%, procedimiento quirúrgico 8.3%, infección 7%, medicación 7%, cateter 1.6% (Asavaroengchai 2009 (98)), infección 47%, daño quirúrgico 31%, medicación 6%, úlceras: 5% sangrado 3% (Kennerly 2014 (10)), infección 21%, sangrado 10%, procedimiento 5%, neumonía 3%, úlceras por presión 2% (kurutkan 2015 (104)).

En los servicios médicos los eventos más frecuentes fueron relacionados con medicación 46%, procedimientos 17%, relacionados con el diagnóstico 4% (Weingart 2005 (97)), infección 39%, medicación 24%, úlceras 12%, trombosis 4% (Kennerly 2014 (10)), en otro

que no reportaron el sitio más frecuente se presentó Infección en el 4.65%, procedimiento quirúrgico 1.77%, medicación 1.4%, caída 0.77% (Nilsson 2018 (46)).

Pese a esta descripción ningún estudio específico cuales fueron los eventos que llevaron a la ocurrencia de EREND que terminaron en discapacidad, intervención médica o quirúrgica de urgencia y muerte según el servicio hospitalario.

#### **5.5.4 EREND prevenibles**

En cuanto a los eventos que fueron considerados como prevenibles fueron reportados en 15 estudios, el porcentaje oscilo entre 5.3% (O'Leary 2011 (102)) a 71 % (Rutberg 2014 (73)), en la mayoría de estudios su rango oscilo entre 59 a 71% (Gaitán 2008 (5), Soop 2009 (99), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46)). Los eventos que se encontraron prevenibles fueron: úlceras por presión, distensión urinaria, infecciones, caídas por encima del 60% considerados prevenibles y EREND ocasionados en cirugía se consideró eran prevenibles en el 56% (Nilsson 2018 (46)). Estos eventos prevenibles son de todos los EREND, ningún estudio reportó el porcentaje de eventos prevenibles específicamente para EREND serios.

#### **5.5.5 Consecuencias de salud**

##### **5.5.5.1 Discapacidad por EREND**

En cuanto a los EREND serios se encontró que entre 5.5% a 72.5% se asociaron con un daño temporal (Baker 2004 (95), Letaief 2010 (100), Rutberg 2014 (73), Nilsson 2018 (46)). La discapacidad ocurrió entre el 1% a 10.8% de los EREND (Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Lancis 2014 (63)), los que requirieron intervención para salvar la vida fueron entre 0.09% a 0.12% (Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Rutberg 2014 (73), Nilsson 2018 (46)). Entre el 39% al 40.5% (Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100)) de los pacientes con EREND requirieron algún procedimiento quirúrgico adicional y en el 10% fue para salvar la vida (Kennerly 2014 (10)).

De los eventos asociados a discapacidad, daño que requirió intervención médica o quirúrgica de urgencia para salvar la vida y muerte se encuentra los asociados a cirugía (sangrado, arritmia, daño de órgano, atelectasia, daño pleural, hematoma, infarto), medicación e infección otros eventos que dejaron discapacidad fueron edema pulmonar, sepsis, reacción por transfusión, infarto y neumotórax (Kennerly 2014 (10)). Teniendo en cuenta los eventos más severos que producen discapacidad, ponen en riesgo la vida requiriendo una intervención médica o quirúrgica y eventos que desencadenaron la muerte se presentó una frecuencia que oscila entre 4% a 26% entre los EREND en general (Baker 2004 (95), Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46)).

### **5.5.5.2 Mortalidad por EREND**

En cuanto a la mortalidad no fue reportada en todos los estudios, en los estudios donde se reportó la mortalidad oscilo entre 0.8% a 21% de los EREND (Steel 1981 (94), Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Soop2009 (99), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46)) en el estudio que evaluó solo los eventos severos la mortalidad fue de 10.45 por 1000 admisiones (Meester 2013 (103)).

### **5.5.5.3 Estancia hospitalaria**

Entre el 30 al 60% de los pacientes con EREND aumentaron su hospitalización como consecuencia de este entre 2 a 8 días (Steel 1981 (94), Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Soop 2009 (99), Aranaz 2009 (64), Letaief 2010 (100), Classen2011 (101), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Rutberg 2014 (73), Lancis2014 (63), Nilsson 2018 (46)), encontrando que fue mayor el número de días en hospitales de enseñanza 6 a 8 días (Baker 2004 (95)), encontrando casos de aumento en la hospitalización de hasta 50 a 54 días (Gaitán 2008 (5), Kurutkan 2015 (104)). No se encuentra el reporte en ningún estudio para EREND serios el tiempo de aumento de la hospitalización.

#### **5.5.5.4 Costos asociados a EREND**

En cuanto a costos en Suecia se encontró que el costo anual de los EREND prevenibles se estimó en 880 millones Euros (Euro promedio en el año 2018 = 3659 pesos colombianos), esto corresponde a aproximadamente el 13% –14% del costo total de las atenciones en adultos (Nilsson 2018 (46)). Sin embargo, no hay reporte de costos asociados a los EREND serios presentados en los estudios.

Ningún estudio reportó resultados de calidad de vida, ni hubo mención alguna de litigios en los hospitales de los estudios, ni de la imagen institucional.

A continuación, se muestra se muestra un resumen de los estudios incluidos (**Tabla 5-1**).

**Tabla 5-1** Resumen de los estudios incluidos

Autor-año, país	Steel 1981, USA (95)	Brennan 1991, USA (59)	Baker 2004, Cánada (96)	Forster 2004, Cánada (97)	Weingart 2005, USA (98)	Gaitán 2008, Colombia (5)	Aranaz 2009, España (59)	Asavaroeng chai 2009, Tailandia (99)	Soop 2009, Suecia (100)
<b>Tipo de estudio</b>	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo
<b>Tipo de Institución</b>	1 Hospital de enseñanza	51 Hospitales incluyendo de alta complejidad	1 hospital Universitario, 1 hospital de comunidad, 2 hospitales de provincia	1 Hospital de enseñanza	1 Hospital de enseñanza	1 Hospital universitario 1 hospital de complejidad media y 1 hosp. privado	24 Hospitales, incluyendo 5 de alta complejidad	1 Hospital universitario	28 Hospitales donde incluye alta complejidad
<b>Población</b>	815	30121	3745	502	387	6688	5624	576	1967
<b>Herramienta</b>	Instrumento con 27 ítems	Harvard	Harvard	Formulario con 16 criterio	Entrevista	Harvard	Guía de Utah y MRF2	Global trigger tool	Harvard modificado
<b>Incidencia EREND general</b>	36%	3.7% ( IC 95%: 3.2% - 4.2%)	7.5% (IC 95%: 5.7% - 9.3%)	12.7% (IC 95%: 10.1% - 16.0%)	8.80%	Total: 4.6 % (IC 95%: 4.1% - 5.1%). Quirúrgicas: 6 %, Gineco: 3% y Médicos: 3.6 %	9.30%	41%	12.30%
<b>% EREND serios</b>	9.3%	1.6%	1.9%	2.4%	0.3%	3.3%	1.8%	1.9%	5.5%
<b>% EREND serios de todos los EREND</b>	26%	16%	24%	19%	6%	8%	16%	4%	15%
<b>Porcentaje eventos prevenibles</b>	No reporta	27.6% (IC 95%: 22.5% - 32.6%)	36.9% (IC 95%: 32.0% - 41.8%)	40%	5.30%	Total: 61% (IC 95%: 55%-66%), Qx.: 58%, Gineco: 70%, serv. médicos: 54%	Total: 43%, hosp. pequeño: 65%, mediano: 40%, grande: 40%. Serios: 42%	52%	70%
<b>Eventos más frecuentes</b>	Cardiopulmonar 58%, infección 18%, gastricos 9%, neurológicos 8.6%, reacción alérgica 7%, sangrado 5%	No reporta	Proced. quirúrgicos 34%, medicamentos: 24% manejo clínico 12%, diagnóstico: 10.5%, cuidado médico: 7%	Complicaciones operativas 62%, medicación 19%, infección nosocomial 19%	Medicación: 46%, procedimientos: 17%, diagnóstico: 4%	Cirugía: 28%, complicaciones no técnicas: 16%, obstétricos: 16%, infección: 13%, medicación: 9%, diagnóstico: 3%	Procedimiento: 25% Infección: 25% medicación: 37% Cuidado: 8% Diagnóstico: 3%	Cuidado médico: 13%, Respuesta: 11.4%, Cirugía: 8.3%, Infección: 7%, Medicación 7%	Daño en organo 39%, infección 29%, sangrado 17%, sufrimiento mental 16%, trombosis 4%
<b>Servicios más frecuentes</b>	No reporta	Cx. vascular 16.1%, cx. Cardíaca-torax 10.8%, neurocx. 9.9%, cx. 7%, urología 4.9%, ortopedia 4.1%, medicina general 3.6%	Servicio quirúrgico: 51.4%, servicio médico: 45%	Cirugía 41%, medicina general 32%, ginecología y obstetricia 27%	Medicina general 53% Geriatría: 41%	Cirugía 31%, hospitalización 28.8%, gineco 17.7%, urgencias 9.4%, UCI 6.7%, recuperación POP 6.3%	Servicios quirúrgicos: 52% (24% severos), servicios médicos 48% (7% severos)	Cirugía 27%, Gineco 24%, medicina general 20%y ortopedia 3.6%	Servicios quirúrgicos 62%, medicina interna 33% y cuidado primario 5%
<b>Discapacidad</b>	No reporta	2.6% de los EREND	5.2% de los EREND	10.4% (IC 95%: 8% - 13.3%) de los EREND	No reporta	1.2% de los EREND	No reporta	No reporta	10.8% de los EREND
<b>Mortalidad</b>	10.3% de los EREND	13.6% de los EREND	15.9% de los EREND	1.8% (IC 95% 0.4% - 3.3%) EREND	1.8% de la población	6.4 % asociado al EREND	4.4% (IC 95%: 2.8%-6.5%).	0.8% de los EREND	4% de los EREND
<b>Días de hospitalización</b>	Eventos mayores promedio 19.3 días (sd: 16.7), menores 13.8 días (sd: 11.7)	No reporta	Promedio en hospitales universitarios 17.7 días (sd: 20.5)	No reporta	No reporta	Aumentó: mediana de 2 días (Rango: 1 a 54 días)	El 31.4% de los EREND aumenta una mediana de 4 días	No reporta	Prevenibles aumentó en promedio 6 días

Incidencia de eventos reportables con efectos no deseados serios asociados al cuidado de la salud en Hospitales de alta complejidad. Revisión sistemática y Metaanálisis

Autor-año, país	Letaief 2010, Túnez (101)	Classen 2011, USA (102)	O'Leary 2011, USA (103)	Lucas 2012, España (94)	Meester 2013, Bélgica (104)	Kennerly 2014, USA (10)	Rutberg 2014, Suecia (74)	Lancis 2014, Chile (64)	Kurutkan 2015, Turquía (105)	Nilsson 2018, Suecia (47)
<b>Tipo de estudio</b>	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Ensayo cuasiexperimental	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio de cohorte retrospectivo
<b>Tipo de Institución</b>	1 Hospital universitario	1 Hospital de alta complejidad y 2 de enseñanza	1 Hospital de enseñanza	1 Hospital universitario	1 Hospital universitario	8 hospitales de cuidados agudos, 1 de atención terciaria y 1 Comunitaria	1 Hospital universitario	1 Hospital de alta complejidad	1 Hospital universitario	40 hospitales universitarios, 30 centrales y 20 del condado
<b>Población</b>	620	795	555	1143	37239	9017	960	500	229	64917
<b>Herramienta</b>	Harvard	Global trigger tool	Intervención	Harvard y MRF2	Cuestionario SBAR	Global trigger tool	Global trigger tool	Harvard	Global trigger tool	Global trigger tool
<b>Incidencia EREND</b>	10% (IC 95%: 7.6% – 12.3%) Tasa: 4 eventos por 1000 hospitalizaciones-día	(Rango: 29% – 36%) Tasa: 91 eventos por 1000 pacientes-día	3.9% con la intervención, 7.2% en el grupo control, 7.7% control histórico	6.8% (IC 95% 5.4% - 8.3%)	No reporta	38.1%, 61.4 EREND por 1000 pacientes día	20.5%, 33.2 EREND por 1000 pacientes día	6.20%	16.67% Tasa: 80.7 eventos adversos por 1000 pacientes-día	2013: 13% (IC 95%: 12.7% - 13.6%) 2014: 12% 2015: 11% 2016: 11%
<b>% EREND serios</b>	4.2%	20.9%	4.0%	0.7%	0.6%	8.7%	16.0%	0.2%	29.3%	6.6%
<b>% solo serios</b>	27%	7%	23%	8%	0.7%	6.8%	7%	3%	6%	7%
<b>Porcentaje eventos prevenibles</b>	60% (45% especialidades médicas, 50% en quirúrgicos y 70% en UCI)	No reporta	0.9% grupo intervención, 2.8% grupo control y 2.1% control histórico	3.3%. médicos 63.4%, Qx. 65.6%, obstetricia 60%, UCI 71.4%	No reporta	59.2%	71%	67.6%. Leves: 69%, moderados: 57.1%, el único grave fue prevenible	34%	61.4% (Probable y definitivamente prevenible)
<b>Eventos más frecuentes</b>	Procedimientos 34%, errores terapéuticos: 21%, errores dx: 13%, medicación: 6.5%	Medicación 38%, procedimientos 28%, infección 18%, úlceras de presión 3%	Medicación 46%, infección 6%, procedimiento 5%, úlceras por presión 5%, caídas 4%	Procedimiento: 36%, Infección: 27%, Medicación 14%, Diagnóstico: 11%, Cuidados médicos: 8%	No reporta	Proc. Qx. 41%, medicamento 26%, sangrado 36%, infección 13% y EREND serios Qx. 35%, medicamentos 29%, infx 12%	Qx: infección 47%, daño qx 31%, medicación 6%, Servicios médicos: infección 39%, medicación 24%	Cuidados médicos 32%, proced. 32%, medicación 14%, infecciones: 11% y diagnóstico 8%	Infección 21%, sangrado 10%, procedimiento 5%, neumonía 3%, úlceras por presión 2%	Infección 4.7%, procedimiento quirúrgico 1.8%, medicación 1.4%, caída 0.8%
<b>Servicios más frecuentes</b>	UCI: 50%, 7 EREND por 1000 días de hx, Qx.:36% y médicos: 14%	Obstetricos 23.1%, Cardiovascular 18.1%	No reporta	UCI 36%, servicios médicos 7%, quirúrgicos 7%, obstetricia 3%, pediátricos 5%	Unidad médica: 72.5%, quirúrgica: 27.5%	No reporta	64% Servicios quirúrgico y 36% servicios médicos	Por cada 100 altas: UCI 21.4, ginecología u obstetricia 7, médico quirúrgico 6.	Salas de cirugía 29%, neurología 10.4%, gineco 9%, medicina interna 7%, UCI qx 7%, UCI 2%	No reporta
<b>Discapacidad</b>	6.4% de los EREND	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	1% de los EREND	1.8% de los EREND	2.7 de los EREND	5.2% de los EREND	Promedio: 0.34% de la población
<b>Mortalidad</b>	20.9% de los EREND	2.3% de los EREND	No reporta	No reporta	10.45 por 1000 admisiones	1.4% de los EREND	2.9% de los EREND	No reporta	1% de los EREND	Promedio: 0.25% de la población
<b>Días de hospitalización</b>	Aumento en promedio 8 días	Promedio 7.73 días en EREND y 3.45 días en no EREND	No reporta	Aumento en una mediana 5 días (Rango intercuartil: 6.5)	Promedio 10.5 días	No reporta	Promedio 12.8 días (sd: 12,9)	En un 5,4% se prolongó la estancia en promedio 5.5 días	No reporta	Promedio: 7.1 días (sd: 8.1)

Fuente: Elaboración propia

Para realizar el metaanálisis se realizó un Forest plot con la incidencia de EREND serios tomando el numerador como número de eventos nuevos y denominador el total de la población expuesta en un periodo dado y otro Forest plot cambiando el denominador con la estimación indirecta de la población total que presento cualquier tipo de EREND en ese periodo dado. Al ser un metaanálisis de proporciones se hicieron transformaciones para evaluar el cambio en los resultados, la heterogeneidad se evaluó por medio de Tau2 e I2. En la presente revisión se realizaron los Forest plot para los 19 estudios para evaluar la heterogeneidad y los cambios en los resultados al hacer transformaciones de proporciones, también se calculó los intervalos de predicción que permiten dar una estimación del rango real de la proporción que permite conocer la dispersión de los datos. También se hizo un estimación por subgrupos para revisar si la heterogeneidad se explicaba según la direccionalidad, herramienta usada para detectar los EREND serios encontrando una agrupación que permitía reportar el metaanálisis de proporciones.

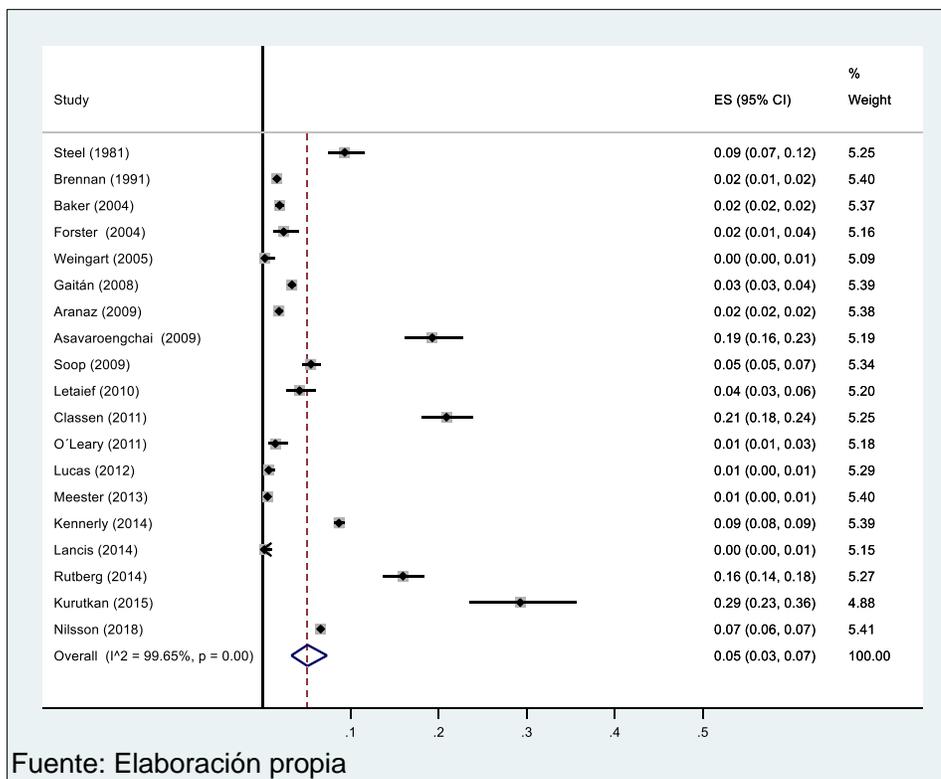
### **5.5.6 Resultados de incidencia de EREND serios en el total de la población**

Teniendo en cuenta el total de la población de los estudios incluidos se encontró una gran variabilidad entre los estudios. La incidencia de EREND serios varía de 0.3% (IC 95%: 0.3% - 10%) hasta 29% (IC 95%: 23% - 36%), en especial los estudios Asavoengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Rutberg 2014 (73) y Kurutkan 2015 (104) presentan una incidencia elevada. Se considera que esta variabilidad puede estar relacionada con el tipo de estudio, direccionalidad, herramienta usada y clasificación de EREND serio que como se evidenció varía entre cada estudio. La incidencia combinada con transformación doble arcoseno fue de 5% (IC 95%: 3% – 7%). Los estudios presentan una alta heterogeneidad evidente al observar el Forest plot y adicional con un I2 sin transformación y con transformaciones de Logit y doble arcoseno por encima de 99% y Tau2: de 0.00 a 0.9 (**Figura 5-2 y Tabla 5-2**).

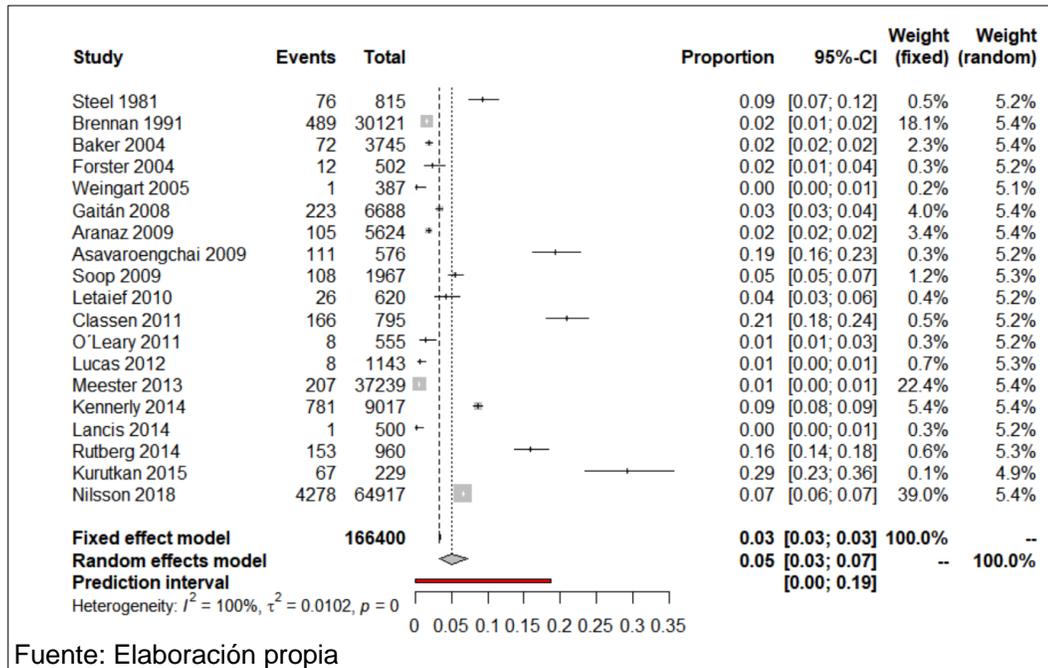
Se realizaron los intervalos de predicción encontrando que con la transformación Logit es mayor este intervalo, con la transformación de doble arcoseno se encontró un intervalo de predicción de 0.00 a 0.19, lo que indica que en estudios que cumplan estas características de inclusión se puede encontrar una incidencia de eventos serios entre 0% a 19%, para realizar los intervalos de predicción se calculan los resultados entre efecto fijo y aleatorio

siendo menor el resultado bajo el efecto fijo, como se había mencionado para este estudio se tomó bajo el modelo de efectos aleatorios teniendo en cuenta que los estudios presentan poblaciones diferentes y ningún estudio va a ser igual a otro estudio, sin embargo, para el cálculo del intervalo de predicción toma en cuenta cada resultado de efectos fijos y aleatorios y los pesos de los estudios para hacer el cálculo (88, 89) (**Figura 5-3 y Tabla 5-2**).

**Figura 5-2** Forest plot de resultados de incidencia de EREND serios en la población total



**Figura 5-3** Forest plot con intervalos de predicción de resultados de incidencia de EREND serios en la población total



**Tabla 5-2** Resultados de incidencia de EREND serios en la población total

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.06	0.05	0.07	99.6%	0.00	0.00	0.12
Logit	0.04	0.03	0.06	99.5%	0.9	0.01	0.24
Doble Arcoseno	0.05	0.03	0.07	99.7%	0.01	0.00	0.19

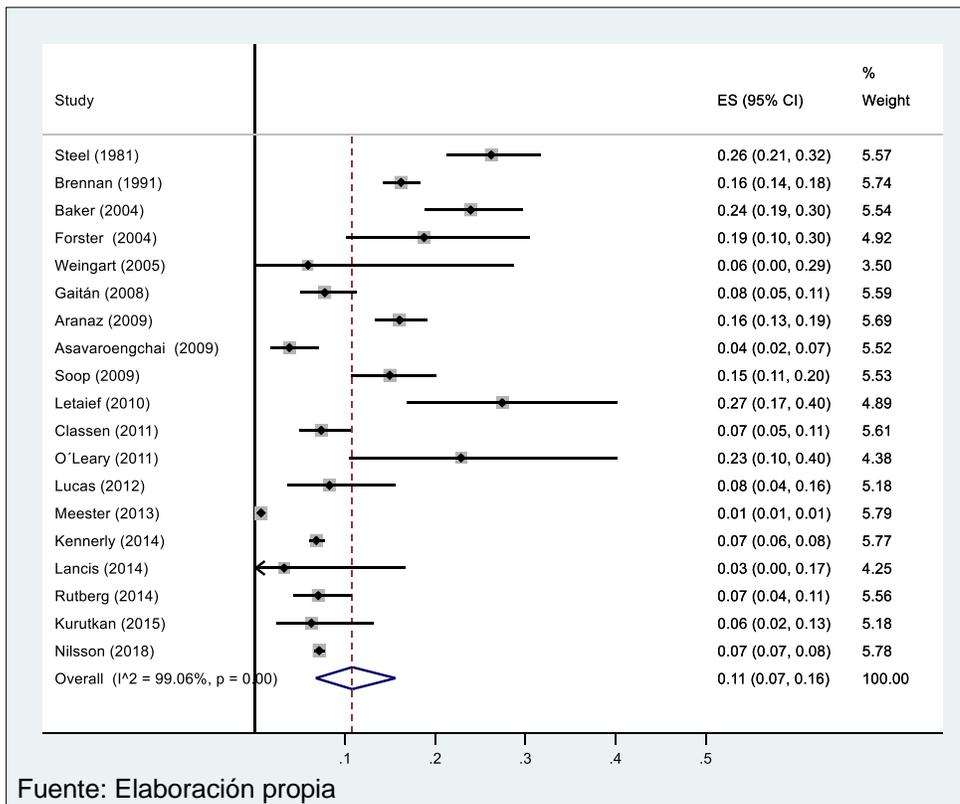
Fuente: Elaboración propia

### 5.5.7 Resultados de incidencia de EREND serios en la población con EREND

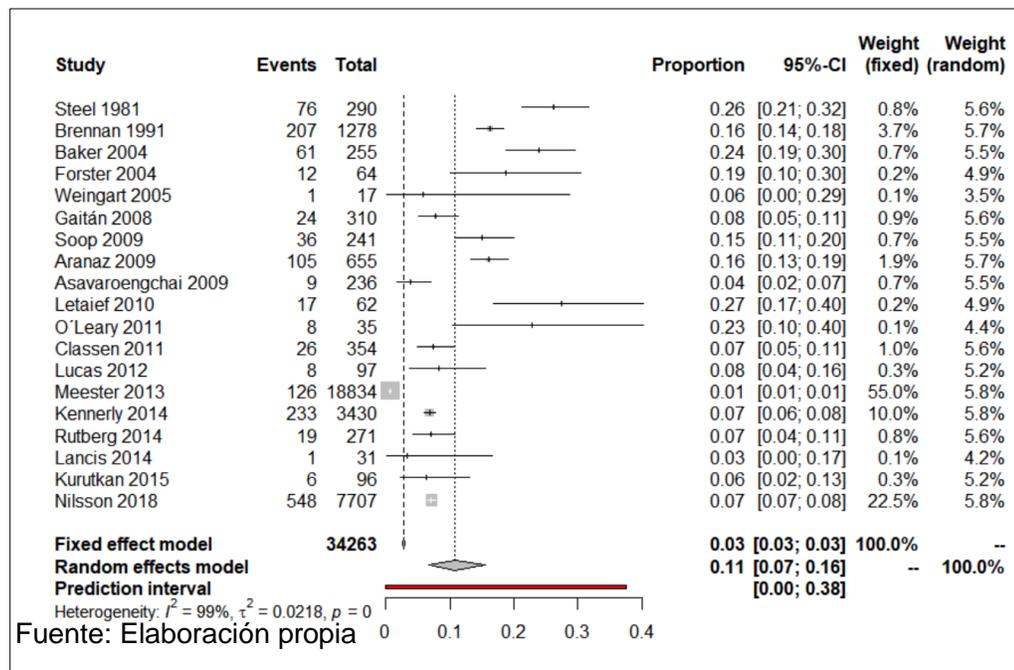
Se tomaron los EREND serios con énfasis en eventos considerados como serios o graves que produjeron discapacidad, requirieron intervención para salvar la vida o llevaron a la muerte teniendo como denominador el total de la población que presentó algún EREND evidenciando que los intervalos de confianza son similares, con una incidencia que varía entre 10% (IC 95%: 10% - 10%) hasta 27% (IC 95%: 17% - 40%), una incidencia

combinada con transformación doble arco seno de 11% (IC 95%: 7% – 16%). Evidenciando que seguía persistiendo una alta heterogeneidad entre los estudios, aunque menor comparado al tomar el denominador la población total evidenciado en el Forest plot. Se encontró un I2 mayor a 98% sin hacer transformación y con transformación, Tau2 con transformación doble arco seno de 0.02 (**Figura 5-4** y **Tabla 5-3**). Calculando el intervalo de predicción para tener en cuenta la dispersión de los datos, con un resultado de 0% a 51%, siendo de 1% a 51% con transformación Logit y de 0% a 38% con transformación doble arco seno (**Figura 5-5** y **Tabla 5-3**).

**Figura 5-4** Forest plot de resultados de incidencia de EREND serios en la población con EREND



**Figura 5-5** Forest plot con intervalos de predicción de resultados de incidencia de EREND serios en la población con EREND



**Tabla 5-3** Resultados de incidencia de EREND serios en la población con EREND

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.11	0.08	0.14	98.6%	0.003	0.00	0.23
Logit	0.1	0.06	0.15	98.6%	1.13	0.01	0.51
Doble Arcoseno	0.11	0.07	0.16	99.1%	0.02	0.00	0.38

Fuente: Elaboración propia

Al evaluar la gran heterogeneidad entre los estudios se realizó un análisis por subgrupos de estudios de acuerdo con la direccionalidad de los estudios, número de hospitales incluidos, herramienta usada para evaluar EREND y análisis de sensibilidad según la evaluación de sesgos. Se tomó el numerador como número de eventos nuevos y denominador el total de la población expuesta en un periodo dado y otro subgrupo

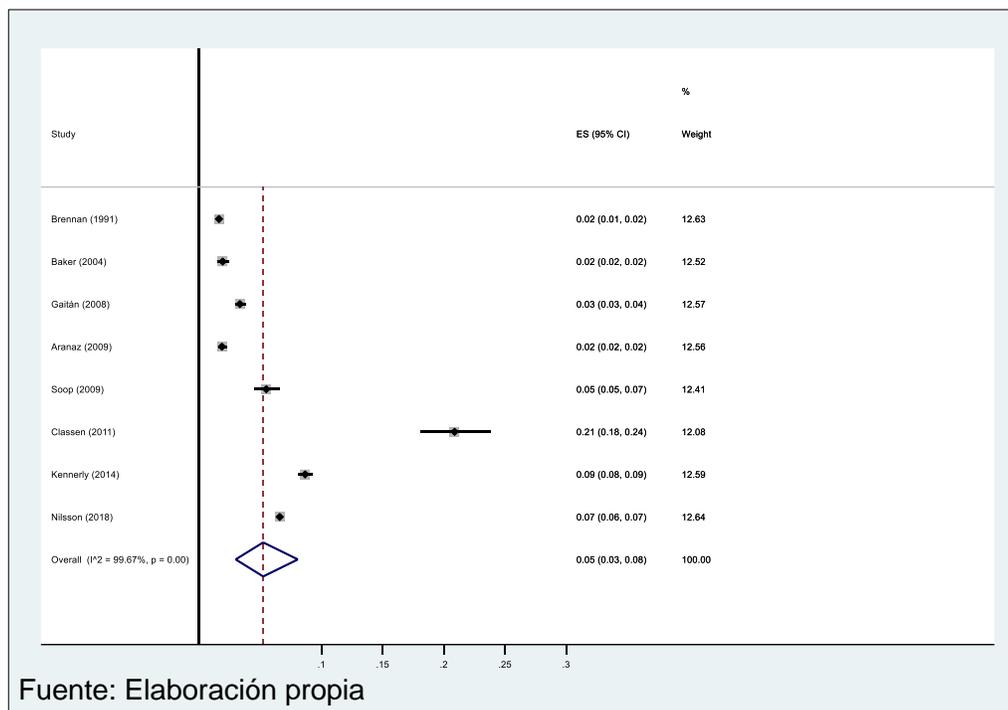
cambiando el denominador a la población que presento cualquier tipo de EREND en ese periodo dado. Se presenta los resultados en Forest plot sin realización de transformaciones y con transformaciones para proporciones Logit y doble arcoseno para evaluar el cambio en los resultados, la heterogeneidad se evaluó por medio de la observación del Forest plot, Tau2 e I2. Se presentan los rangos con su intervalo de confianza del 95% y adicionalmente los intervalos de predicción en cada subgrupo.

## **5.5.8 Resultados de incidencia de EREND por subgrupos**

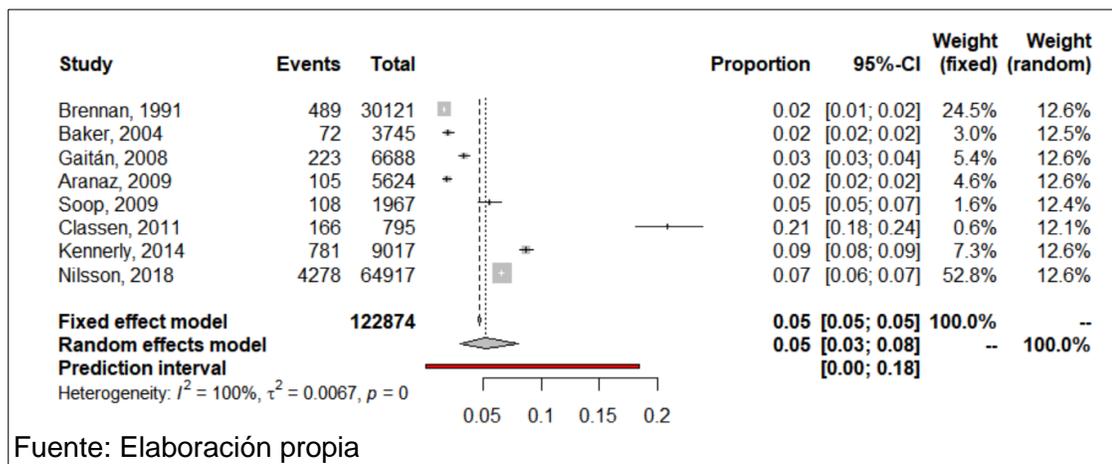
### **5.5.8.1 Incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población total**

De los estudios que incluían más de un (1) hospital: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Nilsson 2018 (46)), encontrando que la mayoría de estudios la incidencia de EREND serios fue de 2% (IC 95%: 1% - 2%) hasta 9% (IC 95%: 8% - 9%) a excepción de un estudio (Classen 2011 (101)) con una incidencia de 21% (IC 95%: 18% - 24%), la incidencia combinada con transformación de doble arcoseno de 5% (IC 95%: 3% a 8%), con un I2 por encima de 99% y Tau2 entre 0.00 a 0.55 (**Figura 5-6** y **Tabla 5-4**) El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 24%, siendo con transformación de doble arcoseno de 0% a 18% (**Figura 5-7** y **Tabla 5-4**).

**Figura 5-6** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población total



**Figura 5-7** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND series en estudios con varios hospitales en la población total



**Tabla 5-4** Resultados de incidencia de EREND series en estudios con varios hospitales en la población total

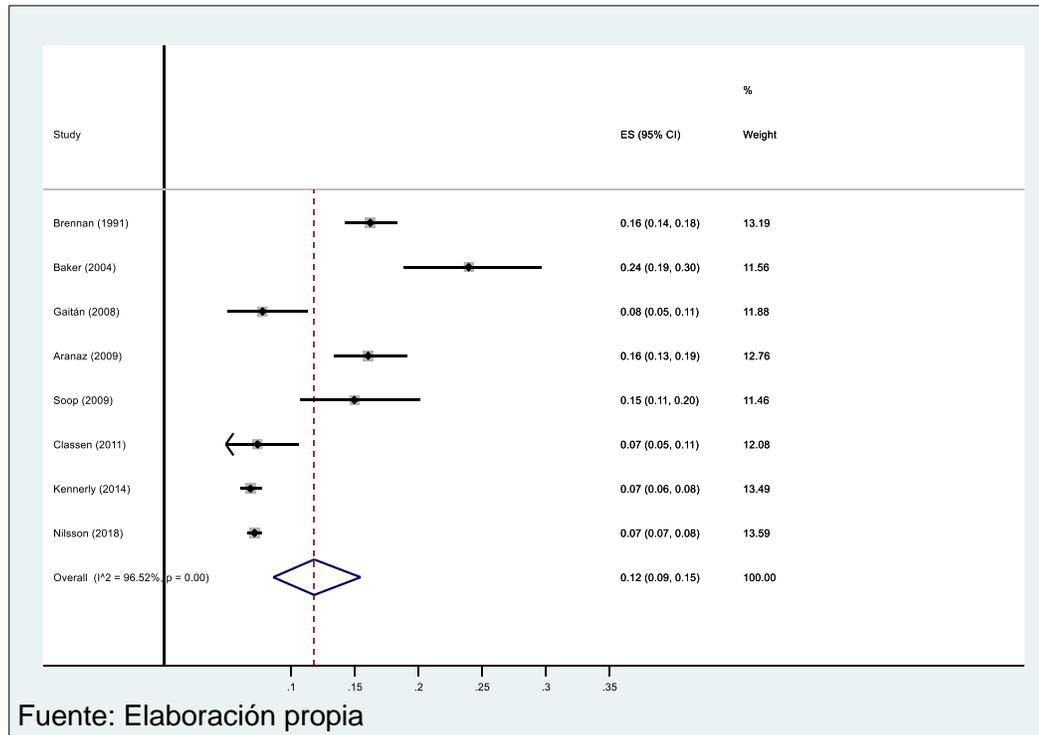
Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.06	0.04	0.08	99.7%	0.00	0.00	0.14
Logit	0.04	0.03	0.07	99.6%	0.55	0.01	0.24
Doble Arcoseno	0.05	0.03	0.08	99.7%	0.007	0.00	0.18

Fuente: Elaboración propia

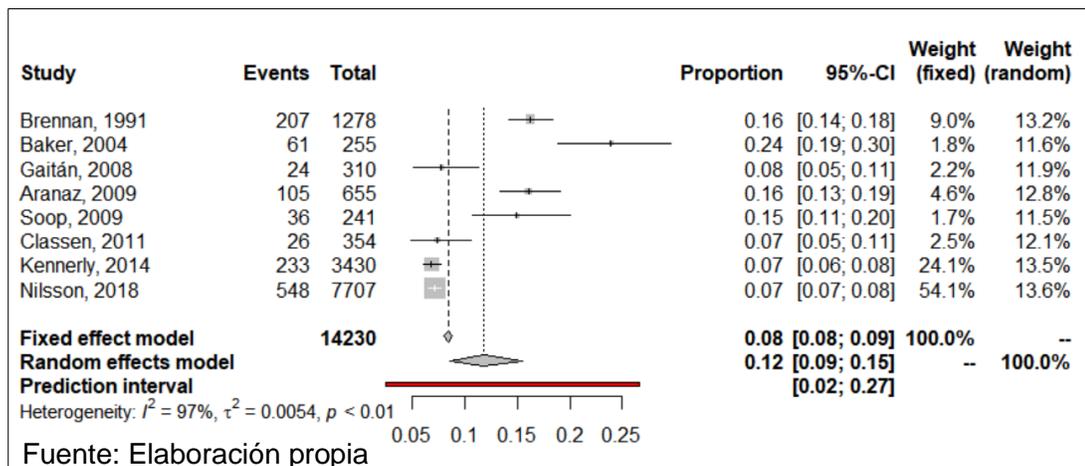
### 5.5.8.2 Incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND

Teniendo en cuenta el denominador de solo los EREND en los eventos serios en estudios que incluyeron varios hospitales donde se incluyeron hospitales de alta complejidad (Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Nilsson 2018 (46)), la incidencia de EREND serios varió entre 7% (IC 95%: 6% - 8%) hasta 24% (IC 95%: 19% - 30%), incidencia combinada con transformación doble arcoseno de 12% (IC 95%: 9% a 15%), con una alta heterogeneidad tanto en el Forest plot, I2 con transformación arcoseno de 96.5% y Tau2 0.005 (**Figura 5-8** y **Tabla 5-5**). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 35%, siendo con transformación de doble arcoseno de 2% a 27% (**Figura 5-9** y **Tabla 5-5**).

**Figura 5-8** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND



**Figura 5-9** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND



**Tabla 5-5** Resultados de incidencia de EREND serios en estudios con varios hospitales en la población con EREND

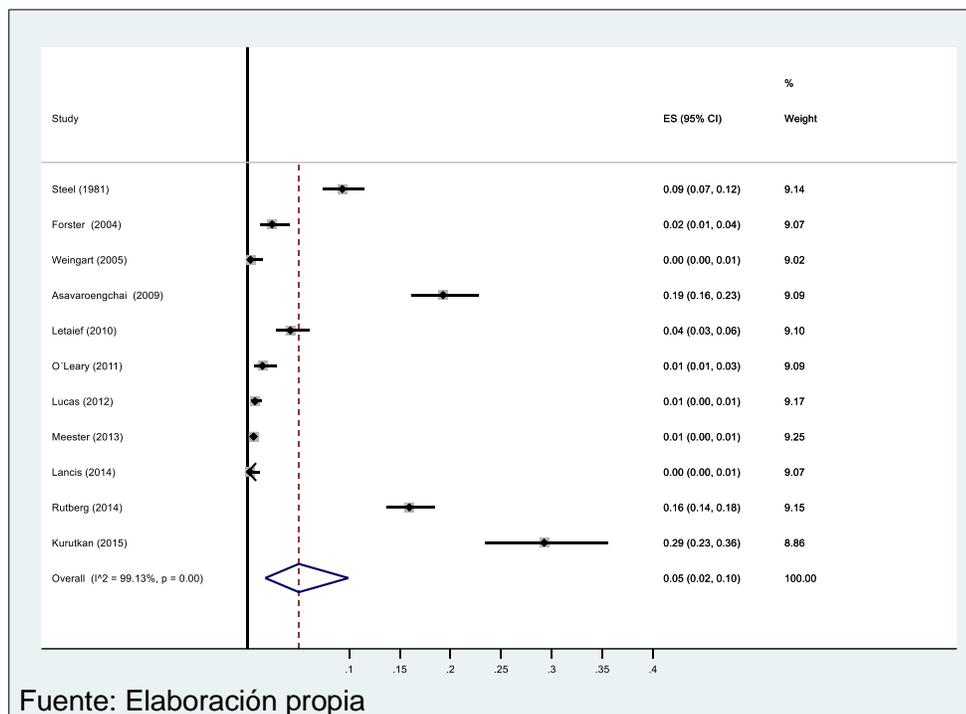
Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.12	0.09	0.15	95.5%	0.00	0.02	0.21
Logit	0.11	0.08	0.16	97%	0.3	0.03	0.35
Doble Arcoseno	0.12	0.09	0.15	96.52%	0.005	0.02	0.27

Fuente: Elaboración propia

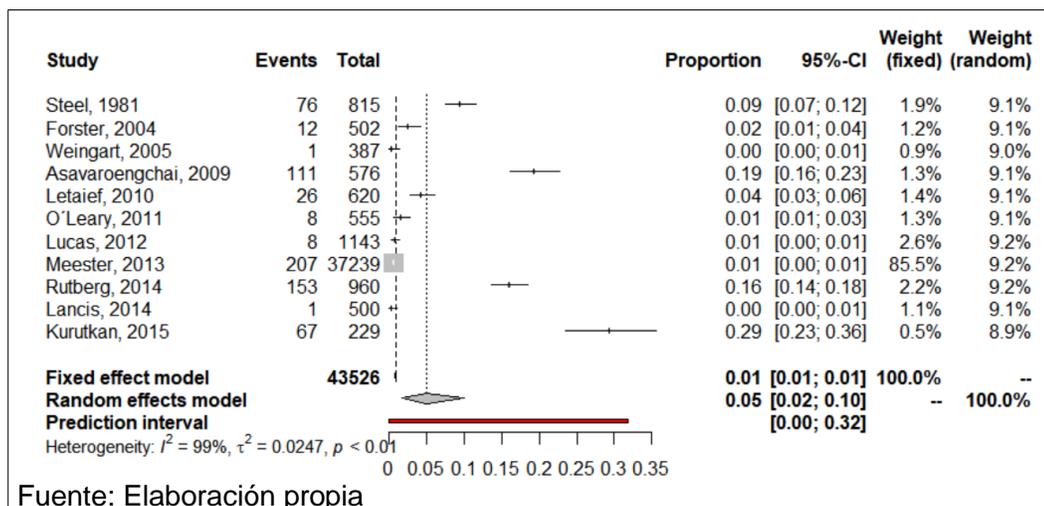
### 5.5.8.3 Incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total

Los estudios que incluían solo un (1) hospital de alta complejidad incluyendo de enseñanza o universitario, (Steel 1981 (94), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104)), se encontró una incidencia de EREND serios entre 0.02% (IC 95%: 0.02% - 0.04%) hasta 0.29% (IC 95%: 23% - 36%), incidencia combinada con transformación doble arcoseno de 5% (IC 95%: 2% - 10%), con una alta heterogeneidad observada en el Forest plot, I2 con transformación arcoseno de 99% y Tau2 de 0.02. (**Figura 5-10 y Tabla 5-6**). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 74%, siendo con transformación de doble arcoseno de 0% a 32%, evidenciando que existe una alta dispersión de los datos de las poblaciones de los estudios incluidos (**Figura 5-11 y Tabla 5-6**).

**Figura 5-10** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total



**Figura 5-11** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total



**Tabla 5-6** Resultados de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población total

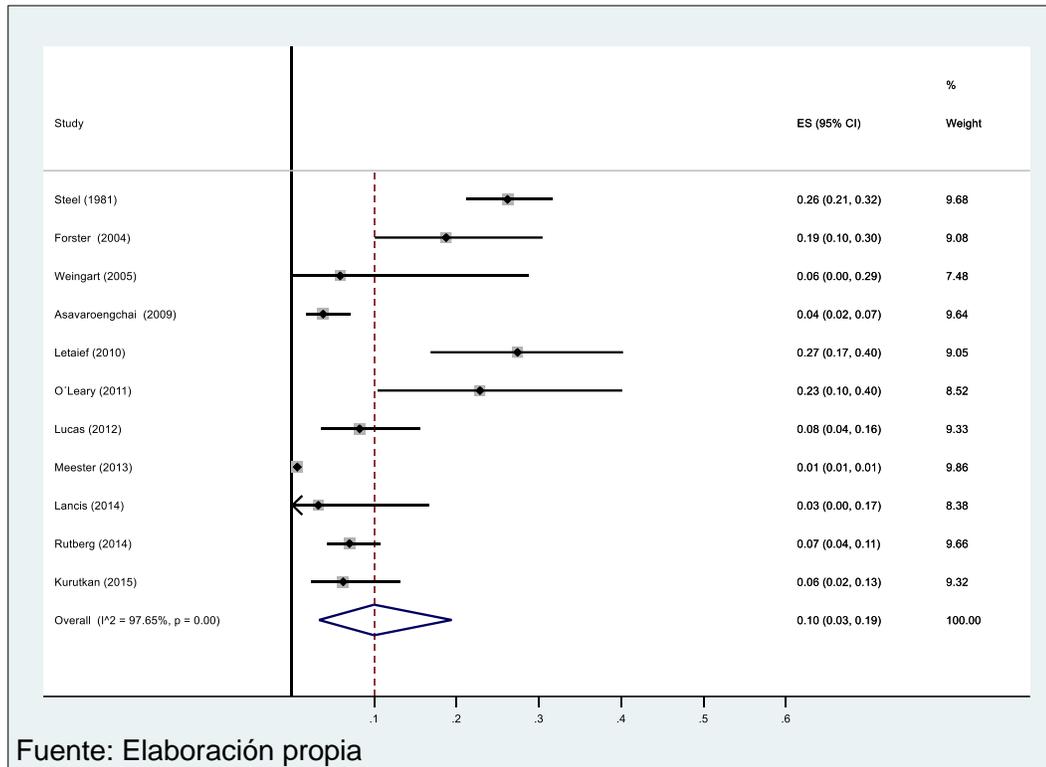
<b>Transformación</b>	<b>Resultado combinado</b>	<b>IC 95% - LI</b>	<b>IC 95% - LS</b>	<b>I2</b>	<b>Tau2</b>	<b>IP - LI</b>	<b>IP - LS</b>
Proporción normal	0.05	0.04	0.07	98%	0.00	0.01	0.10
Logit	0.03	0.01	0.09	99.4%	3.7	0.00	0.74
Doble Arcoseno	0.05	0.02	0.10	99.1%	0.02	0.00	0.32

Fuente: Elaboración propia

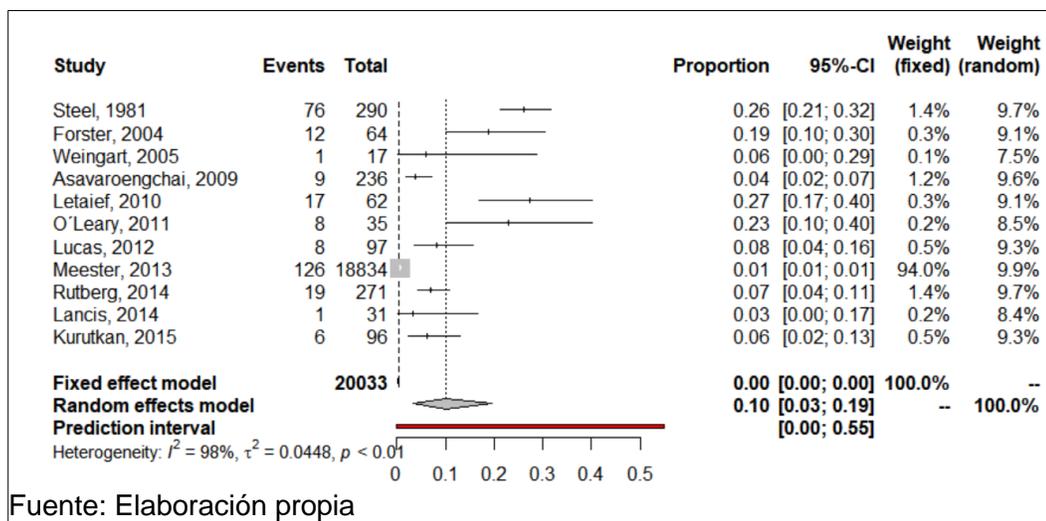
#### **5.5.8.4 Incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND**

Teniendo en cuenta el denominador de solo los EREND en eventos que fueron más serios en estudios de 1 solo hospital (Steel 1981 (94), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Meester 2013 (103), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104)), se encontró una incidencia de EREND serios que varía entre 0.2% (IC 95%: 0.2% - 1%) hasta 27% (IC 95%: 17% - 40%), incidencia combinada de 10% (IC 95%: 3% - 19%), con una alta heterogeneidad I2 de 95% con transformación arcoseno de 97.7% y Tau2 de 0.04 (**Figura 5-12 y Tabla 5-7**). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 93%, siendo con transformación de doble arcoseno de 0% a 55% y mayor con la transformación Logit de 0% a 93% con un rango bastante amplio similar al encontrado con el denominador de la población total (**Figura 5-13 y Tabla 5-7**).

**Figura 5-12** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND



**Figura 5-13** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND



**Tabla 5-7** Resultados de incidencia de EREND serios en estudios de 1 hospital en la población con EREND

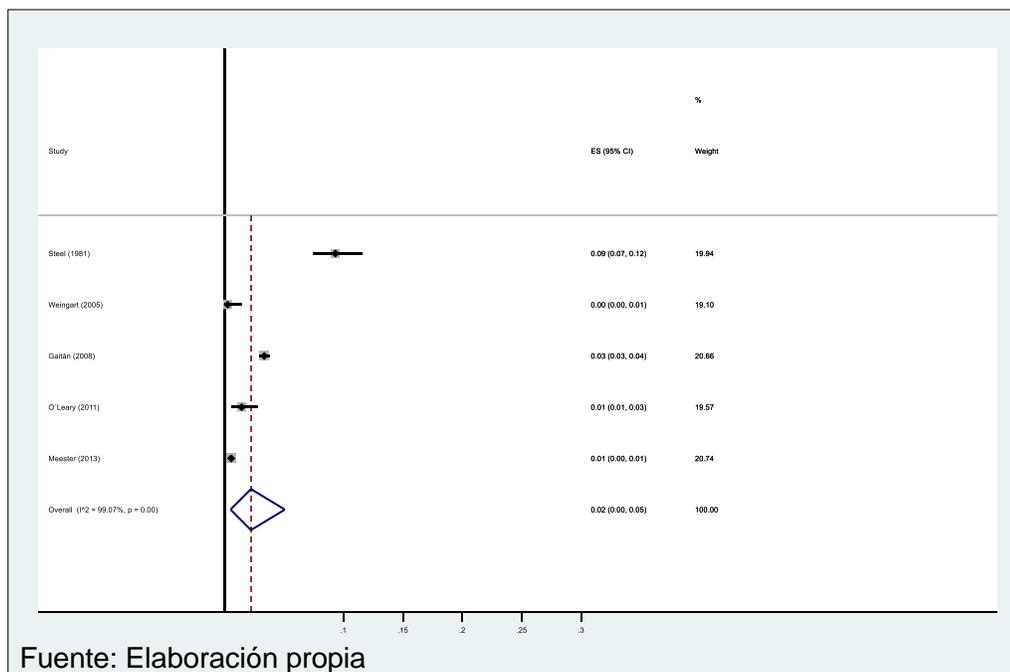
<b>Transformación</b>	<b>Resultado combinado</b>	<b>IC 95% - LI</b>	<b>IC 95% - LS</b>	<b>I2</b>	<b>Tau2</b>	<b>IP - LI</b>	<b>IP - LS</b>
Proporción normal	0.11	0.06	0.15	94.4%	0.00	0.00	0.27
Logit	0.08	0.02	0.24	98.7%	4.5	0.00	0.93
Doble Arcoseno	0.10	0.03	0.19	97.7%	0.04	0.00	0.55

Fuente: Elaboración propia

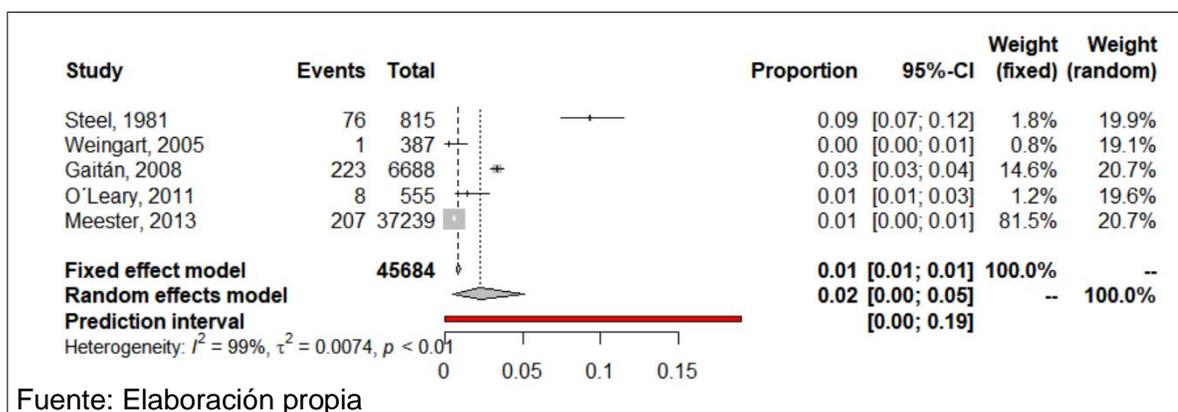
### 5.5.8.5 Incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total

Los estudios que tuvieron una direccionalidad prospectiva fueron: Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), O'Leary 2011 (102), Meester 2013 (103), se encontró una incidencia de EREND serios más baja que en los otros subgrupos entre 0.3% (IC 95%: 0.3 - 1%) hasta 9% (IC 95%: 7% - 12%), incidencia combinada con transformación doble arcoseno de 2% (IC 95%: 0% - 5%), heterogeneidad en el Forest plot, I2 con transformación doble arcoseno de 99% y Tau2 de 0.007 (**Figura 5-14** y **Tabla 5-8**). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 67% con transformación Logit y de 0% a 19% con transformación doble arcoseno (**Figura 5-15** y **Tabla 5-8**).

**Figura 5-14** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total



**Figura 5-15** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total



**Tabla 5-8** Resultados de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población total

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.03	0.01	0.04	98.3%	0.00	0.00	0.09

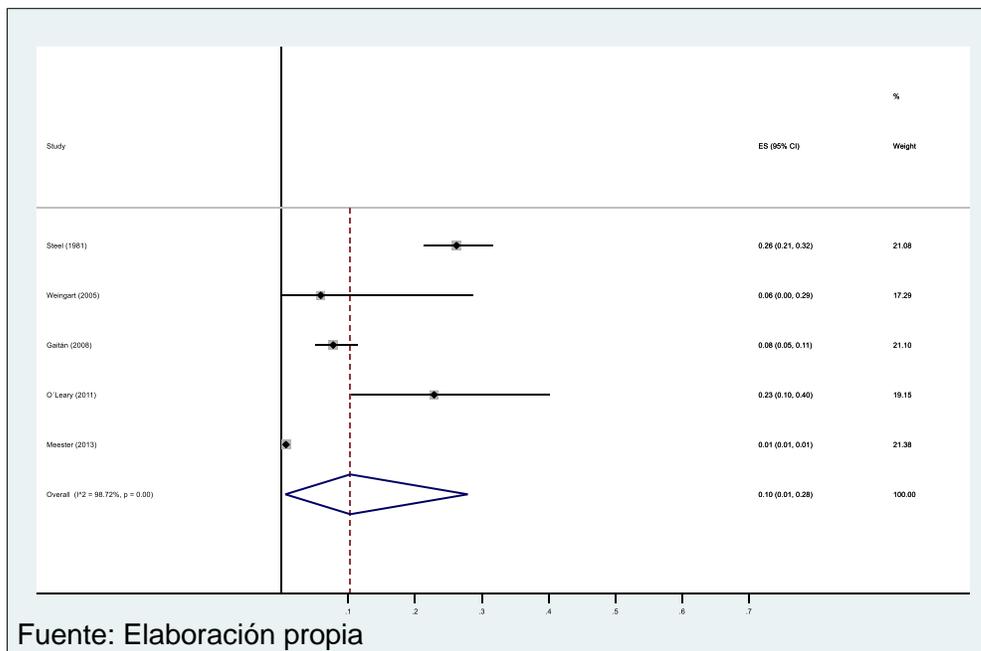
Logit	0.02	0.00	0.06	99.3%	1.86	0.00	0.67
Doble Arcoseno	0.02	0.00	0.05	99.1%	0.007	0.00	0.19

Fuente: Elaboración propia

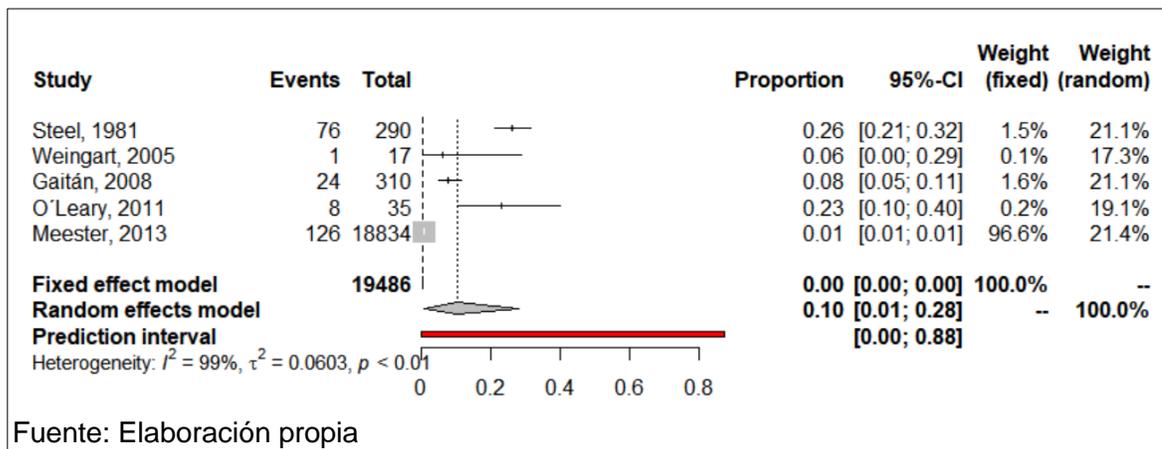
### 5.5.8.6 Incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND

Con el denominador de solo los EREND en estudios que tuvieron una direccionalidad prospectiva: Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), O’Leary 2011 (102), Meester 2013 (103), se encontró una incidencia de EREND serios entre 1% (IC 95%: 1% - 1%) hasta 26% (IC 95%: 21% - 32%), incidencia combinada de 10% (IC 95%: 1% - 28%), con una heterogeneidad evidente en el Forest plot, I<sup>2</sup> de 98.7% con transformación doble arcoseno y Tau<sup>2</sup> de 0.06 (**Figura 5-16 y Tabla 5-9**). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 100% con la transformación Logit y de 0% a 88% con la transformación doble arcoseno mostrando que existe una gran variabilidad en estudios prospectivos (**Figura 5-17 y Tabla 5-9**).

**Figura 5-16** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND



**Figura 5-17** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND



**Tabla 5-9** Resultados de incidencia de EREND serios en estudios prospectivos en la población con EREND

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.12	0.03	0.21	96.9%	0.01	0.00	0.47
Logit	0.08	0.01	0.41	99.4%	5.67	0.00	1.00
Doble Arcoseno	0.10	0.01	0.28	98.7%	0.06	0.00	0.88

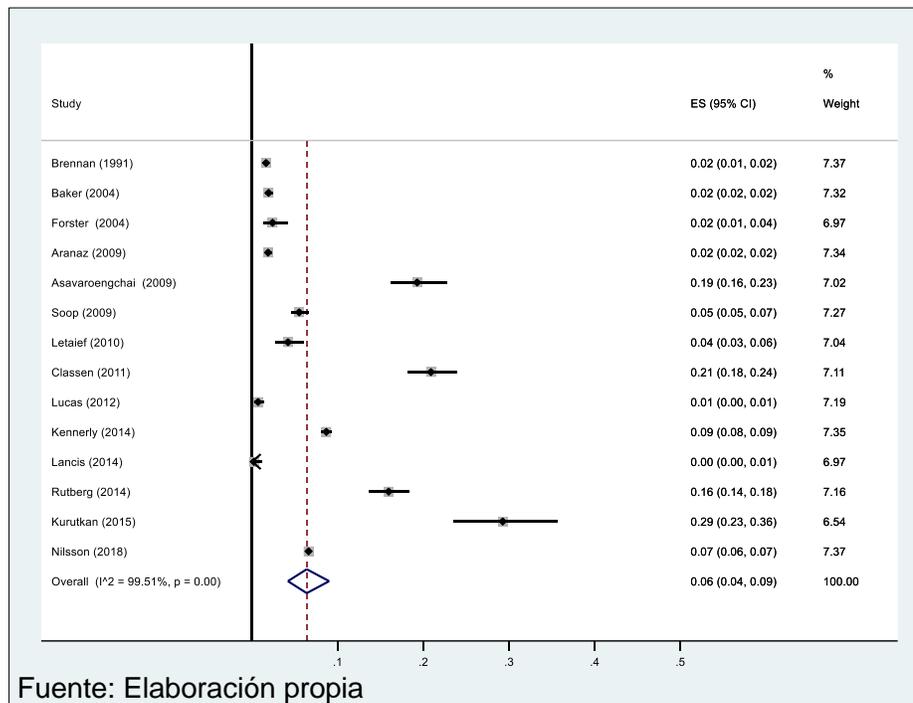
Fuente: Elaboración propia

### 5.5.8.7 Incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total

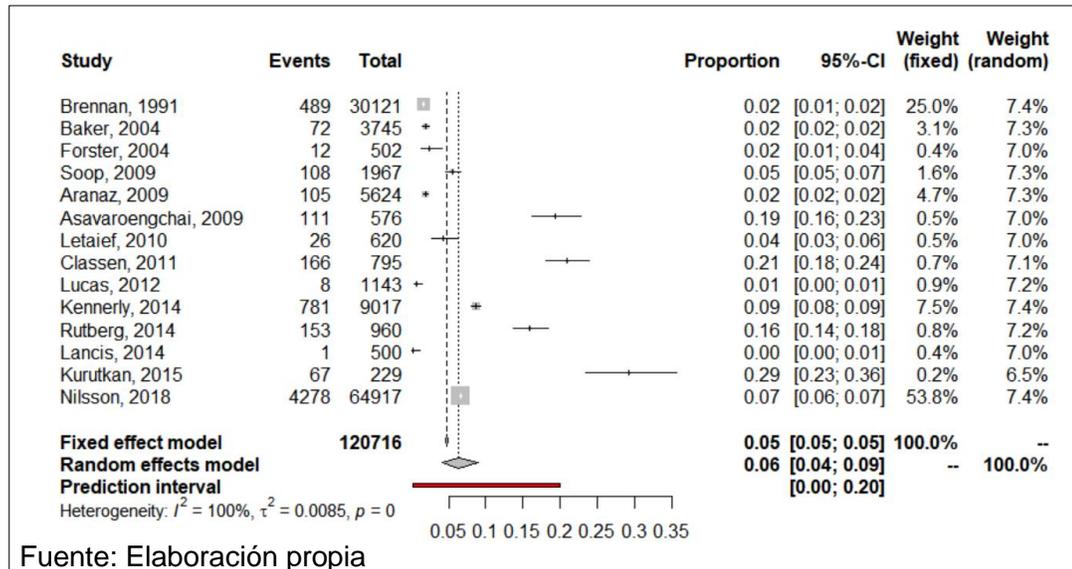
Los estudios que tuvieron una direccionalidad retrospectiva para detectar los EREND: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46), tuvieron una incidencia de EREND serios entre 0.16% (IC 95%: 0.1% - 1%) hasta 29% (IC 95%: 23% - 36%), con una incidencia combinada de 6% (IC 95%: 4% - 9%),

heterogeneidad evidenciada en el Forest plot, I<sup>2</sup> 99.5% y Tau<sup>2</sup> de 0.008 (Figura 5-18 y Tabla 5-10). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 26% siendo de 0% a 20% con la transformación doble arco seno (Figura 5-19 y Tabla 5-10).

**Figura 5-18** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total



**Figura 5-19** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total



**Tabla 5-10** Resultados de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población total

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.07	0.06	0.09	99.6%	0.00	0.06	0.09
Logit	0.05	0.03	0.08	99.4%	0.67	0.01	0.26
Doble Arcoseno	0.06	0.04	0.09	99.5%	0.008	0.00	0.20

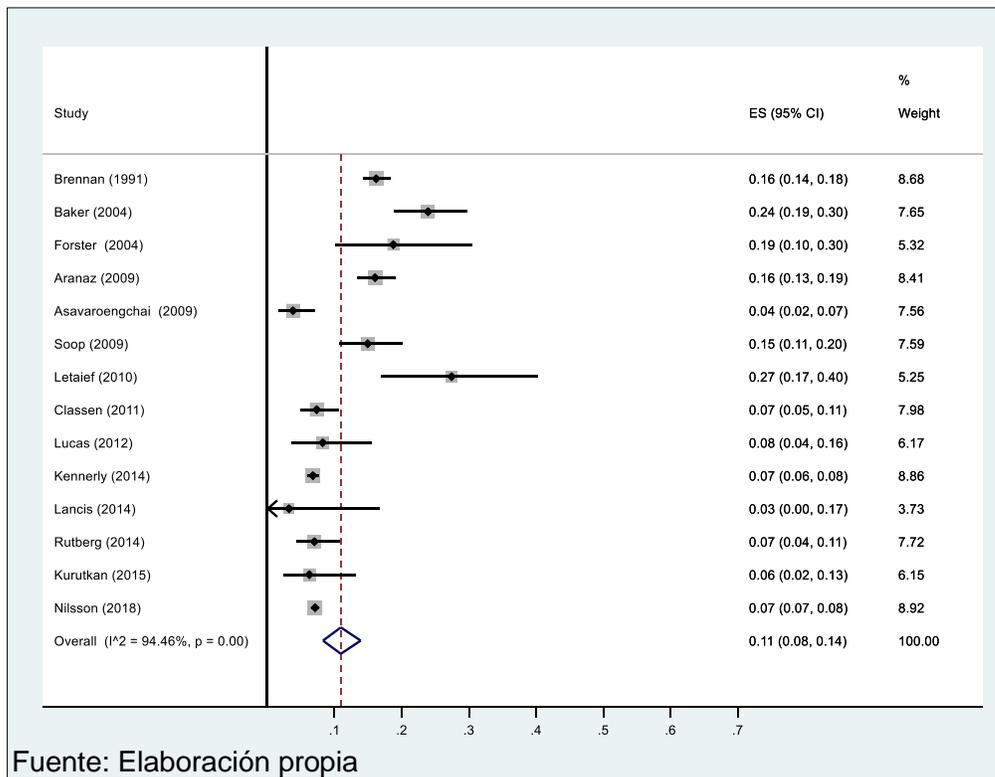
Fuente: Elaboración propia

### 5.5.8.8 Incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND

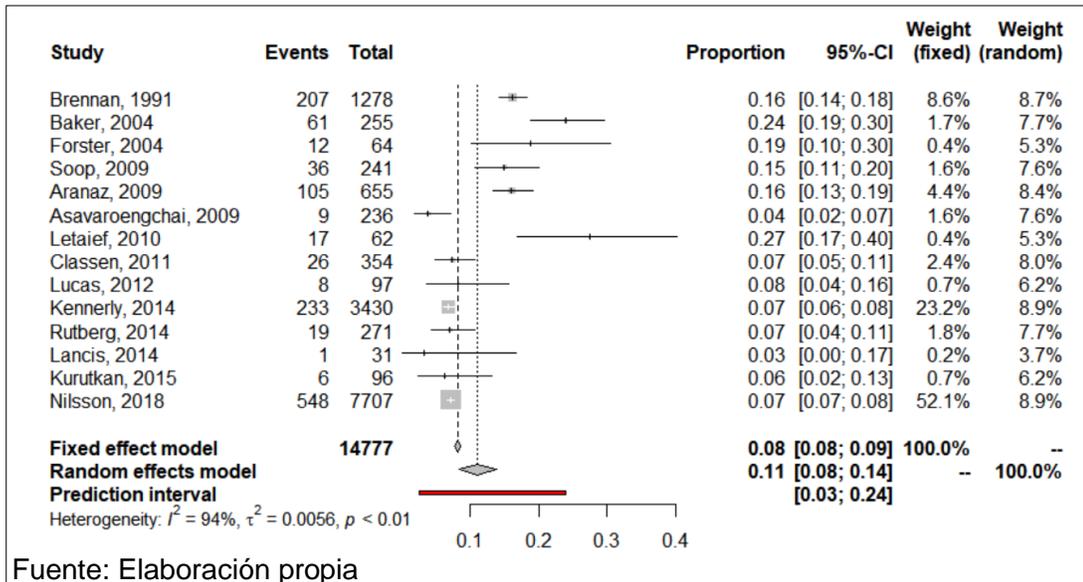
Con el denominador de solo EREND en estudios que tuvieron una direccionalidad retrospectiva: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Lancis 2014 (63), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46), se encontró una incidencia de EREND serios entre 3% (IC 95%: 0% -

17%) hasta 27% (IC 95%: 17% - 40%), mucho mayor a la encontrada en estudios con direccionalidad prospectiva, una incidencia combinada de 11% (IC 95%: 8% - 14%), heterogeneidad evidenciada en el Forest plot, I<sup>2</sup> con transformación doble arcoseno de 94.5% y Tau<sup>2</sup> de 0.005 (**Figura 5-20** y **Tabla 5-11**). El intervalo de predicción se encontró entre 2% a 30%, siendo de 3% a 24% con la transformación doble arcoseno (**Figura 5-21** y **Tabla 5-11**).

**Figura 5-20** Forest plot de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND



**Figura 5-21** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND



**Tabla 5-11** Resultados de incidencia de EREND serios en estudios retrospectivos en la población con EREND

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.11	0.09	0.13	93.0%	0.03	0.02	0.19
Logit	0.11	0.08	0.14	95.4%	0.3	0.03	0.30
Doble Arcoseno	0.11	0.08	0.14	94.5%	0.005	0.03	0.24

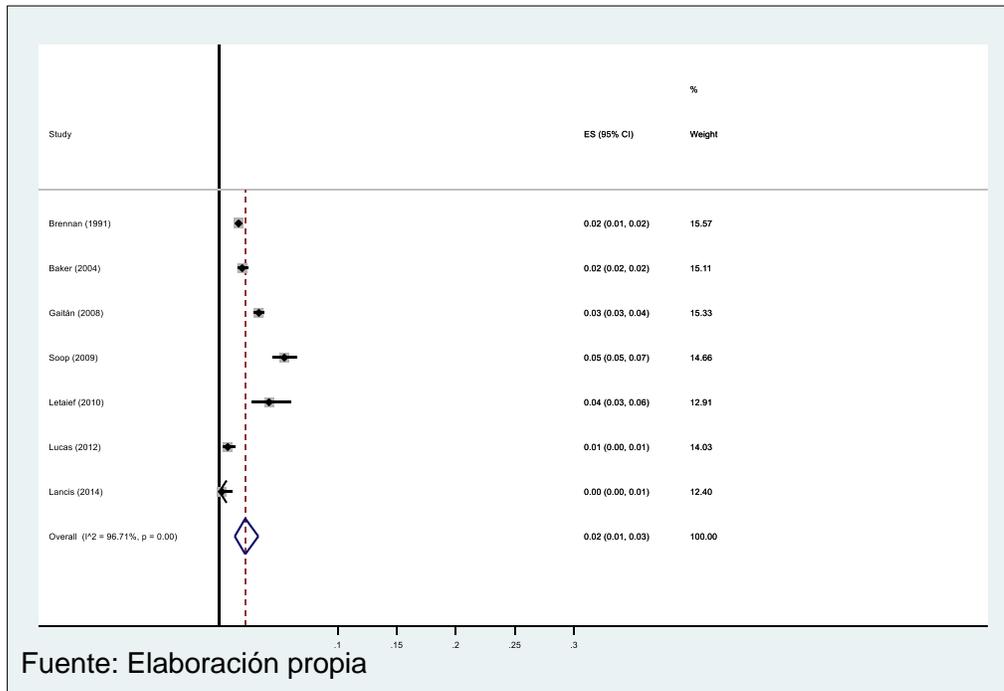
Fuente: Elaboración propia

### 5.5.8.9 Incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total

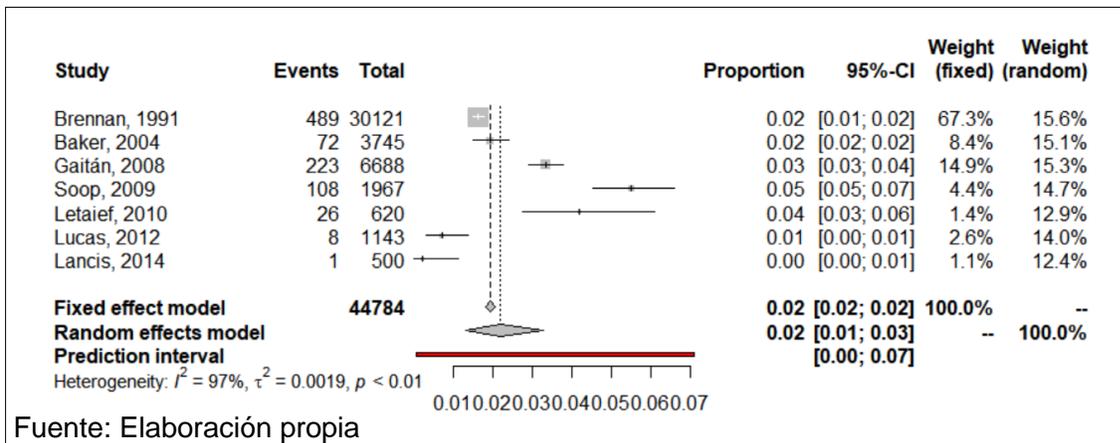
Los estudios que utilizaron la herramienta de Harvard para detectar EREND: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63), encontrando una incidencia de EREND serios entre 0.2% (IC 95%: 0.2% - 1%) hasta 4% (IC 95%: 3% - 6%) siendo una incidencia baja similar a la de estudios con direccionalidad prospectiva, con una incidencia combinada de 2% (IC 95%: 1% - 3%), heterogeneidad evidenciada en el Forest plot, I2 de 96.7% y Tau2 de 0.002 con

transformación doble arcoseno (**Figura 5-22 y Tabla 5-12**). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 10%, siendo de 0% a 7% con la transformación doble arcoseno (**Figura 5-23 y Tabla 5-12**).

**Figura 5-22** Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total



**Figura 5-23** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total



**Tabla 5-12** Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población total

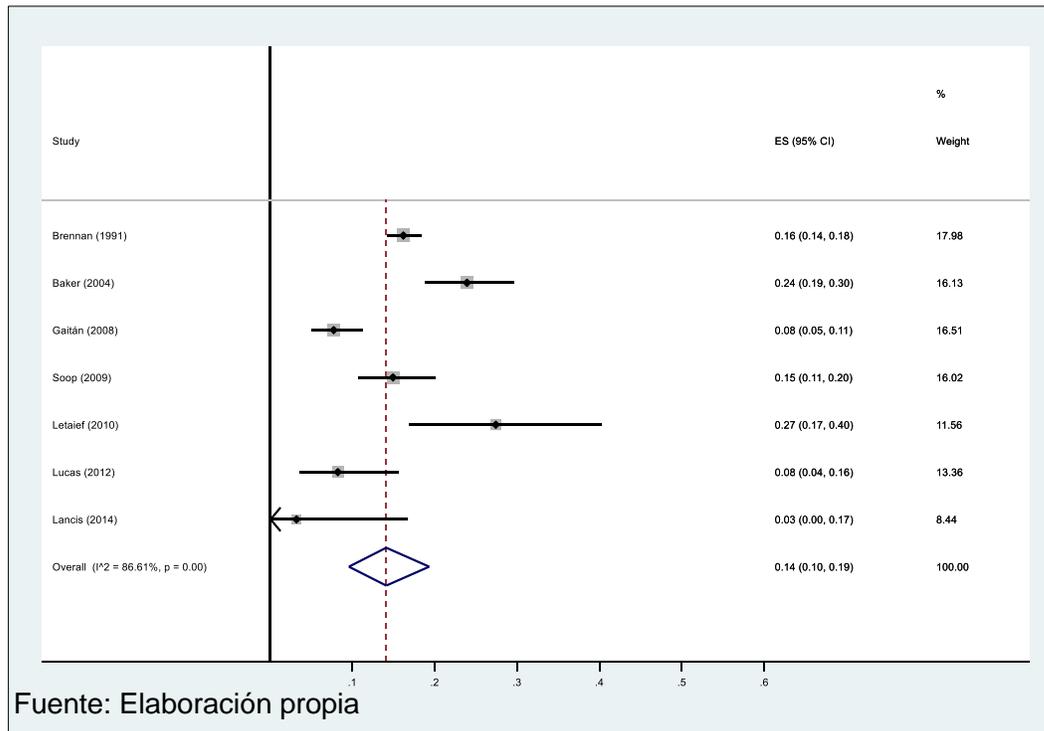
Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.02	0.01	0.03	97%	0.00	0.00	0.06
Logit	0.02	0.01	0.04	97.1%	0.34	0.00	0.10
Doble Arcoseno	0.02	0.01	0.03	96.7%	0.002	0.00	0.07

Fuente: Elaboración propia

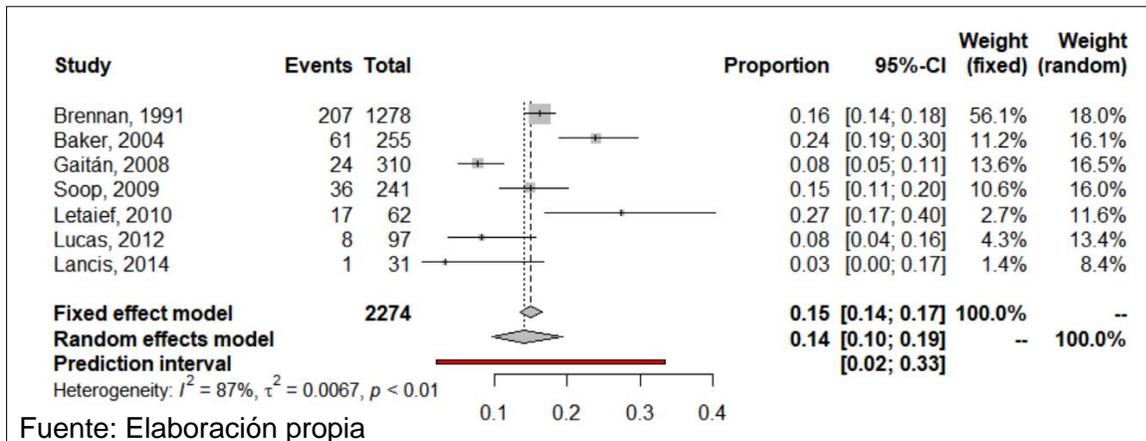
#### 5.5.8.10 Incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND

Con el denominador de la población con EREND en estudios que utilizaron la herramienta de Harvard para detectar EREND: Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Gaitán 2008 (5), Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63), se encontró una incidencia de EREND serios entre 3% (IC 95%: 0% - 17%) hasta 24% (IC 95%: 19% - 30%), con una incidencia combinada de 14% (IC 95%: 10% - 19%), heterogeneidad evidenciada en el Forest plot, I2 de 92% con transformación doble arcoseno de 86.6% y Tau2 de 0.007 (**Figura 5-24** y **Tabla 5-13**). El intervalo de predicción se encontró entre 0% a 37% siendo de 2% a 33% con la transformación doble arcoseno (**Figura 5-25** y **Tabla 5-13**).

**Figura 5-24** Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND



**Figura 5-25** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND



**Tabla 5-13** Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta de Harvard en la población con EREND

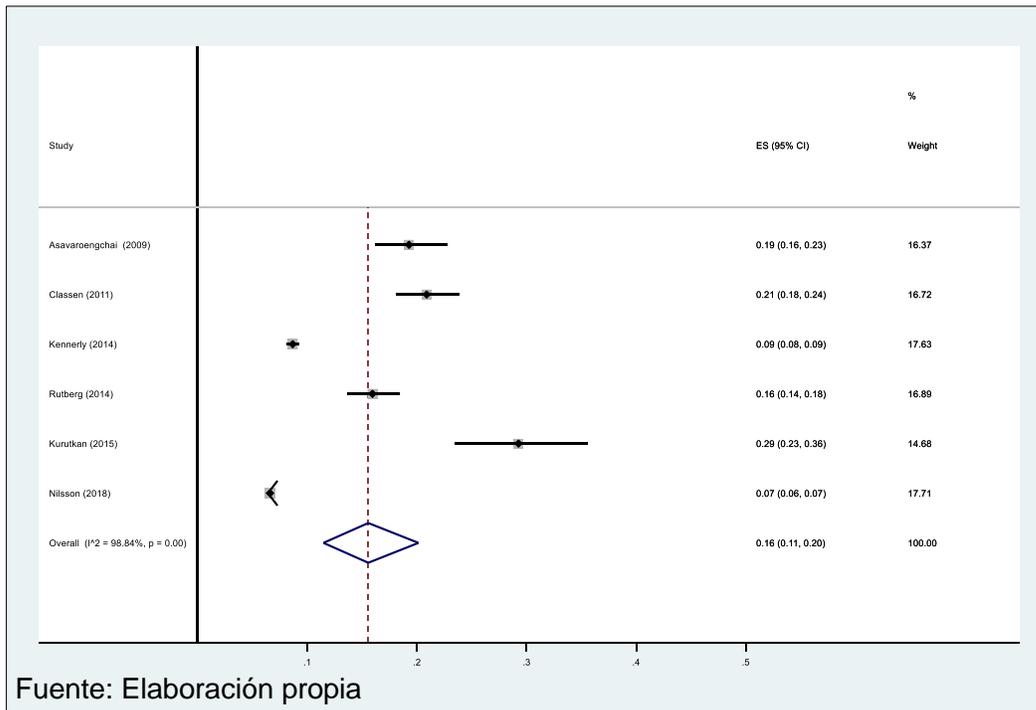
Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.14	0.09	0.19	89.4%	0.004	0.00	0.31
Logit	0.15	0.11	0.20	84.8%	0.19	0.05	0.37
Doble Arcoseno	0.14	0.10	0.19	86.6%	0.007	0.02	0.33

Fuente: Elaboración propia

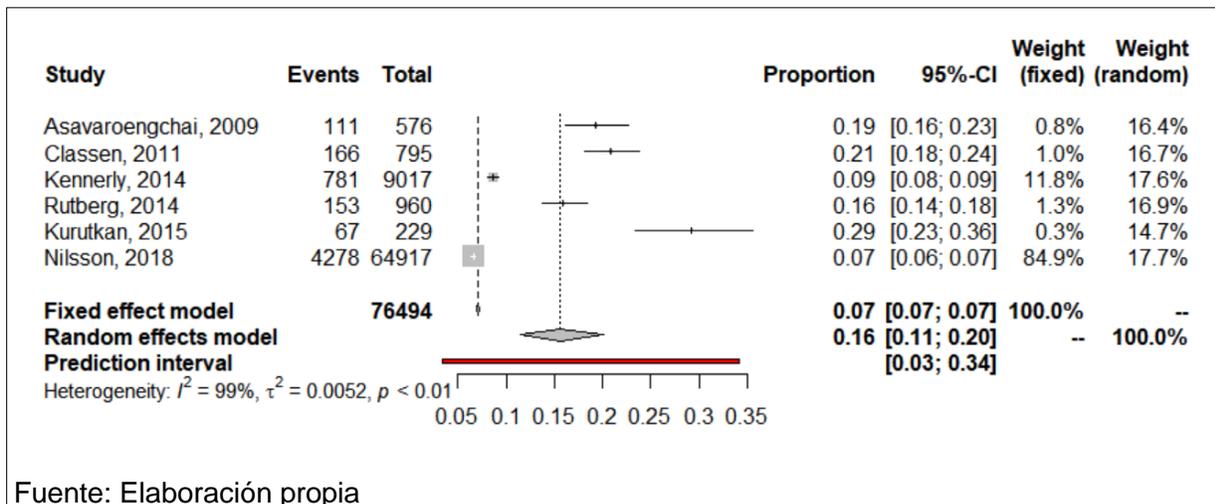
#### 5.5.8.11 Incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población total

Los estudios que utilizaron la herramienta del *Global Trigger Tool* para detectar los EREND se evidenció que todos tuvieron el sistema de clasificación de severidad del NCC MERP (44): Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46), presentando una incidencia de EREND serios entre 7% (IC 95%: 6% - 7%) hasta 29% (IC 95%: 23% - 36%), con una incidencia combinada de 16% (IC 95%: 11% - 20%), heterogeneidad evidenciada en el Forest plot, I2 98.8% con transformación doble arcoseno y Tau2 de 0.005 (**Figura 5-26** y **Tabla 5-14**). El intervalo de predicción se encontró entre 3% a 49% y de 3% a 34% con la transformación doble arcoseno (**Figura 5-27** y **Tabla 5-14**).

**Figura 5-26** Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población total



**Figura 5-27** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población total



**Tabla 5-14** Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población total

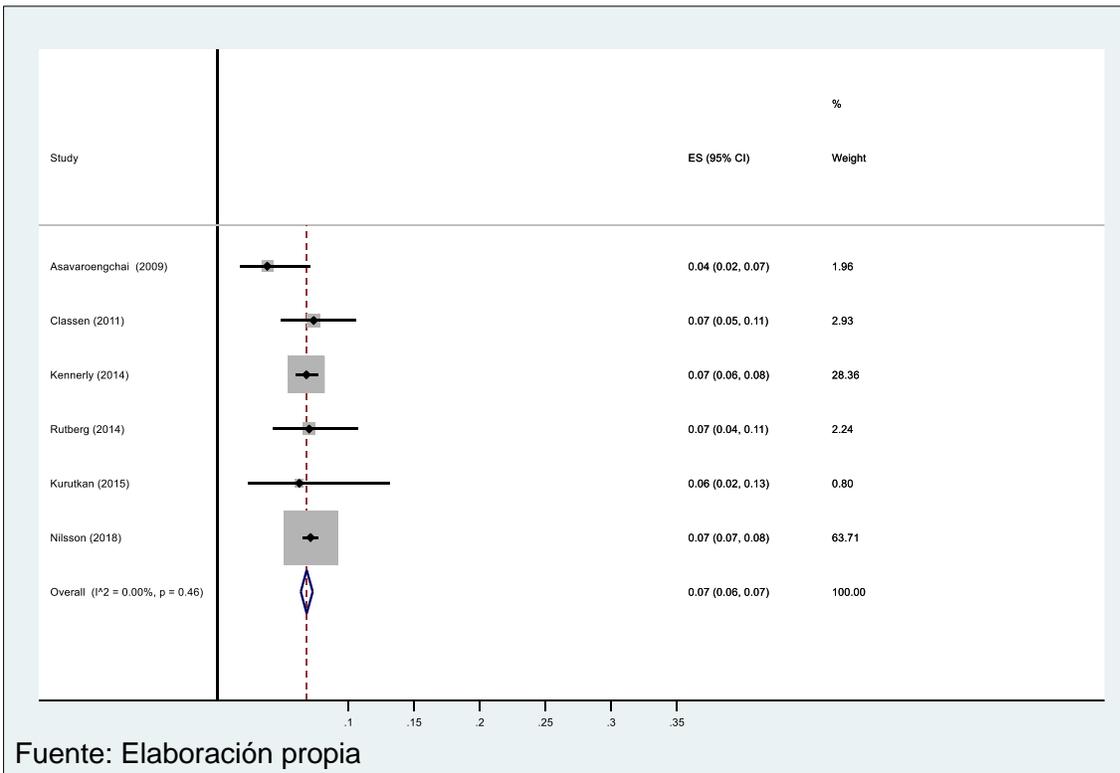
Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I <sup>2</sup>	Tau <sup>2</sup>	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.16	0.13	0.19	98.4%	0.001	0.05	0.26
Logit	0.15	0.10	0.22	99.2%	0.31	0.03	0.49
Doble Arcoseno	0.16	0.11	0.20	98.8%	0.005	0.03	0.34

Fuente: Elaboración propia

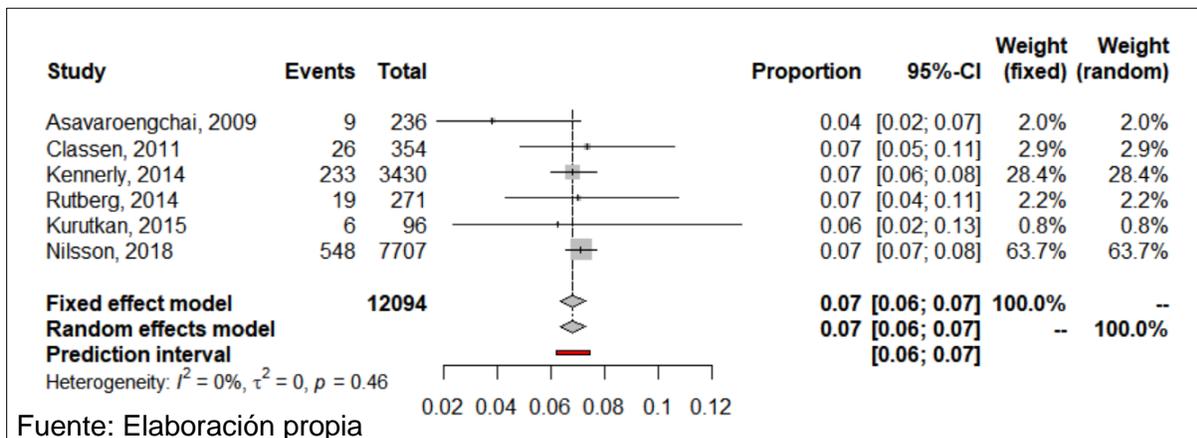
### 5.5.8.12 Incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población con EREND

Con el denominador de la población con EREND en estudios que utilizaron la herramienta del *Global Trigger Tool* para detectar EREND que utilizaron la clasificación de severidad del NCC MERP (44) y teniendo en cuenta los eventos con más severidad que produjeron discapacidad, requirieron intervención médica o quirúrgica de urgencia para salvar la vida o llevaron a la muerte: Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46), se encontró que los estudios estaban agrupados, con una incidencia de EREND serios entre 4% (IC 95%: 2% - 7%) hasta 7% (IC 95%: 5% - 11%), con una incidencia combinada de 7% (IC 95% 6% a 7%) sin transformación y con la transformación doble arcoseno. La heterogeneidad no se evidencio en el Forest plot, I<sup>2</sup> con transformación Logit y doble arcoseno de 0% y método normal sin hacer transformaciones de 27%, Tau<sup>2</sup> de 0.00 (**Figura 5-28** y **Tabla 5-15**). El intervalo de predicción se encontró entre 5% a 8% siendo de 6% a 7% con la transformación de doble arcoseno, este intervalo de predicción es igual al intervalo de confianza de la incidencia combinada (**Figura 5-29** y **Tabla 5-15**). Este resultado representa el metaanálisis de esta revisión.

**Figura 5-28** Forest plot de incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población con EREND



**Figura 5-29** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población con EREND



**Tabla 5-15** Resultados de incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población con EREND

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I <sup>2</sup>	Tau <sup>2</sup>	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.07	0.06	0.07	27.37%	0.00	0.05	0.08
Logit	0.07	0.07	0.07	0%	0.00	0.06	0.08
Doble Arcoseno	0.07	0.06	0.07	0.00%	0.00	0.06	0.07

Fuente: Elaboración propia

Se evaluó la calidad de los estudios que presentaron una baja heterogeneidad y permitieron realizar un metaanálisis de incidencia de EREND (**Tabla 5-16**), en este caso la metodología a implementar es la evaluación de EREND por medio de la herramienta del GTT y clasificación de severidad con el NCC MERP (44), que permiten detectar los EREND que terminan en discapacidad, intervención médica o quirúrgica de urgencia y mortalidad entre todos los EREND que se presenten.

**Tabla 5-16** Resumen de recomendaciones para la evaluación de incidencia de EREND serios según la herramienta del *Global Trigger Tool* en la población con EREND

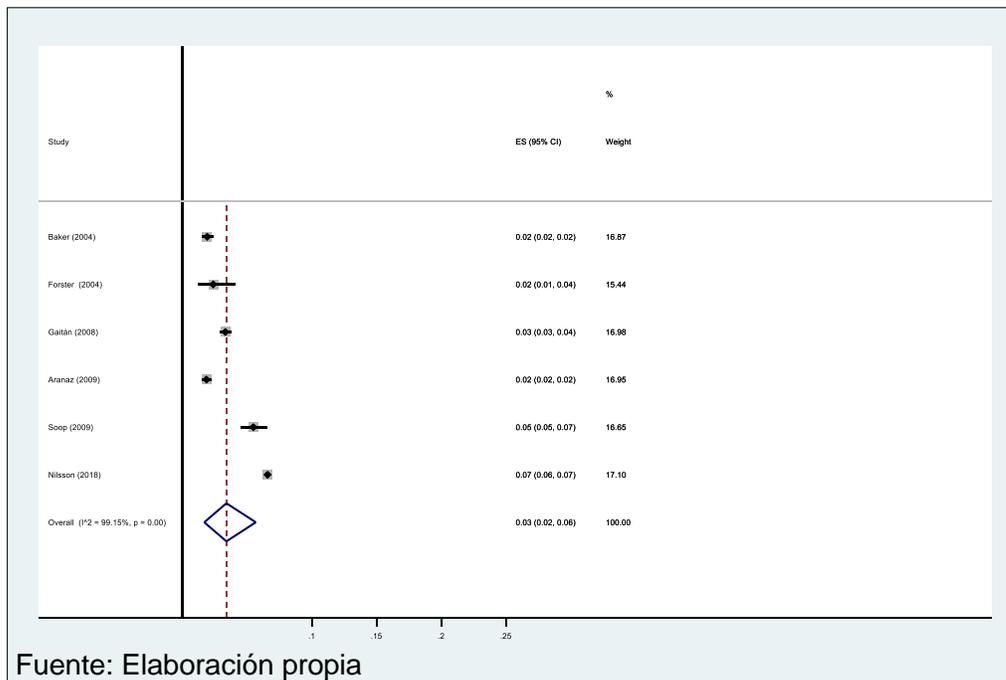
Grupo	Grupo de estudios	Calidad de los estudios de 1 a 5	Consistencia entre los estudios de 1 a 5	Posibilidad de implementar las metodologías reportadas en los estudios consistentes
Incidencia de EREND serios según el GTT en la población EREND	Asavaroengchai 2009 (98)	2.7	5. Consistente: (I <sup>2</sup> = 0.00%)	Aplicable
	Classen 2011 (101)	3.6		
	Kennerly 2014 (10)	3.6		
	Rutberg 2014 (73)	3.6		
	Kurutkan 2015 (104)	2.7		
	Nillson 2018 (46)	4		

Fuente: Elaboración propia

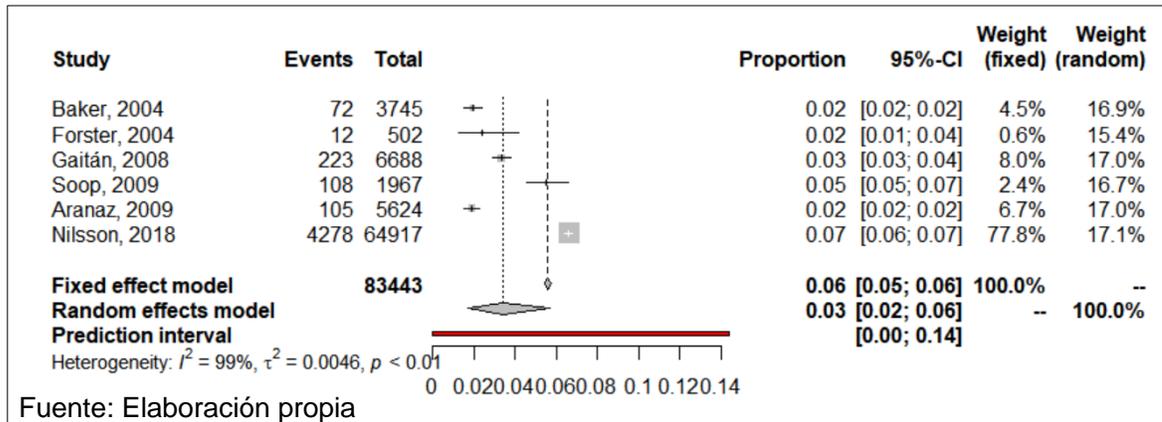
### 5.5.8.13 Análisis de sensibilidad según la evaluación de sesgos en la población total

Se escogieron los artículos que tuvieron una buena evaluación de sesgos para ver la estabilidad, con la herramienta de Loney et al. (81) que tuvo una buena concordancia entre los dos revisores. Los estudios con mejor evaluación fueron: Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Nilsson 2018 (46), encontrando una incidencia entre 0.3% (IC 95%: 0.1% - 4%) hasta 7% (IC 95%: 6% - 7%), incidencia combinada con transformación doble arcoseno de 3% (IC 95%: 2% - 6%), un I2 con transformación doble arcoseno de 99% en y Tau2 de 0.004 (Figura 5-30 y Tabla 5-17). Intervalo de predicción entre 0% a 18%, siendo mayor con la transformación Logit (18%) y menor sin transformaciones (12%) (Figura 5-31 y Tabla 5-17).

**Figura 5-30** Forest plot de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población total



**Figura 5-31** Forest plot con intervalos de predicción incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población total



**Tabla 5-17** Resultados de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población total

Transformación	Resultado combinado	IC 95% - LI	IC 95% - LS	I2	Tau2	IP - LI	IP - LS
Proporción normal	0.04	0.01	0.06	99.4%	0.00	0.00	0.12
Logit	0.03	0.02	0.05	98.7%	0.4	0.00	0.18
Doble Arcoseno	0.03	0.02	0.06	99.1%	0.004	0.00	0.14

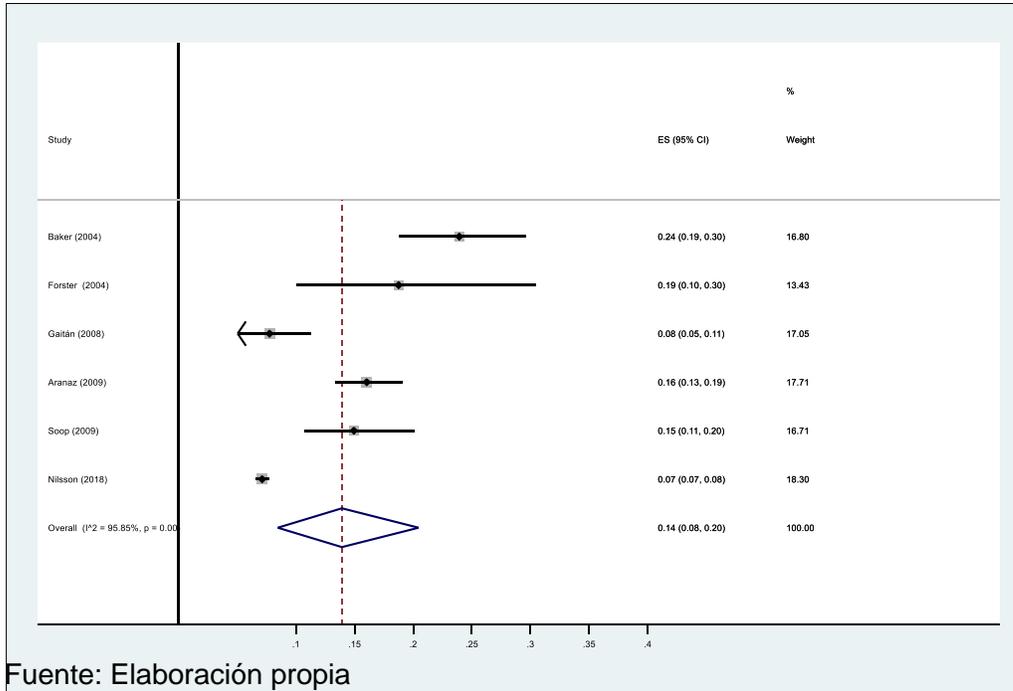
Fuente: Elaboración propia

#### 5.5.8.14 Análisis de sensibilidad según la evaluación de sesgos en la población con EREND

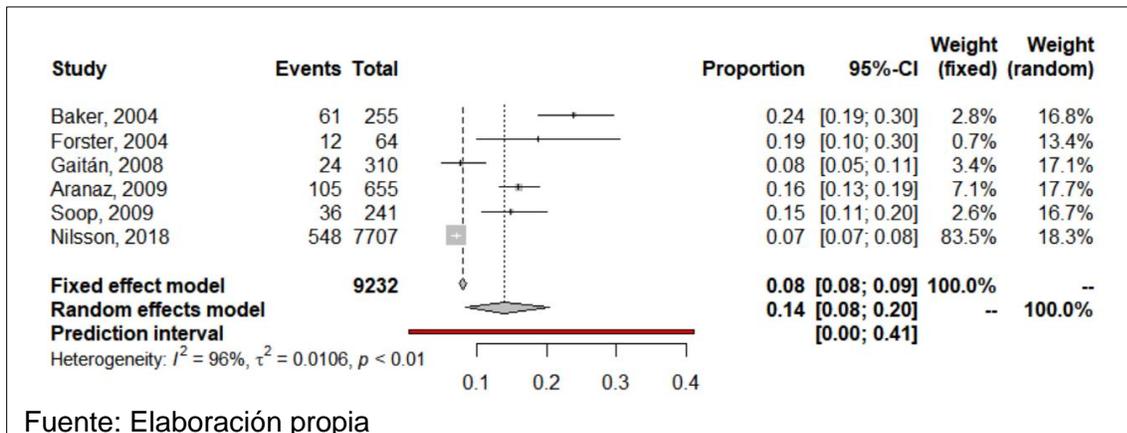
Se realizó el mismo análisis de sensibilidad para ver la estabilidad según la evaluación de sesgos utilizando en el denominador la población con EREND que presentaron EREND serios con énfasis en los eventos que produjeron discapacidad, requirieron intervención médica o quirúrgica de urgencia para salvar la vida o llevaron a la muerte en los artículos que tuvieron una adecuada evaluación de sesgos en los estudios: Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Nilsson 2018 (46), se encontró una incidencia entre 7% (IC 95%: 7% - 8%) hasta 24% (IC 95%: 19% - 30%), incidencia combinada de 14% (IC 95%: 8% - 20%), se observa una heterogeneidad en el Forest plot, I2 con transformación doble arcoseno de 95.8% y Tau2 de 0.01 (**Figura 5-32**

y **Tabla 5-18**). El intervalo de predicción con transformación Logit de 2% a 54% y con transformación doble arcoseno de 0% a 41% (**Figura 5-33 y Tabla 5-18**).

**Figura 5-32** Forest plot de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población con EREND



**Figura 5-33** Forest plot con intervalos de predicción de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población con EREND



**Tabla 5-18** Resultados de incidencia de EREND serios según el análisis de sensibilidad en la población con EREND

<b>Transformación</b>	<b>Resultado combinado</b>	<b>IC 95% - LI</b>	<b>IC 95% - LS</b>	<b>I2</b>	<b>Tau2</b>	<b>IP - LI</b>	<b>IP - LS</b>
Proporción normal	0.14	0.09	0.19	94.42%	0.00	0.00	0.32
Logit	0.14	0.08	0.21	96.7%	0.45	0.02	0.54
Doble Arcoseno	0.14	0.08	0.20	95.8%	0.01	0.00	0.41

Fuente: Elaboración propia

## 6. Discusión

La incidencia de EREND varía según cada estudio realizado, con incidencias desde 1.6% hasta el 36% de las admisiones en hospitales (26, 29, 106). En esta revisión se encontró una incidencia general de EREND entre 3.7% a 41% con una gran variabilidad entre los estudios (27, 31). Los eventos adversos son más frecuentes en hospitales de alta complejidad incluyendo hospitales de enseñanza o de tipo universitario, cuando se revisaba un solo hospital de alta complejidad la incidencia era mayor que en estudios que incluían otros tipos de hospitales, el estudio que reporto una incidencia de EREND de 41% fue en un estudio que incluyo un solo hospital de alta complejidad (Asavaroengchai 2009 (98)).

Los estudios con un promedio o mediana de edad por encima de 60 años (Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Meester 2013 (103), Rutberg 2014 (73), Nilsson 2018 (46)) no evidenciaron un número mayor de EREND respecto a los otros estudios que tuvieron una población de pacientes con una mediana o promedio menor de 60 años, a diferencia de otros reportes en la literatura que evidencian que los mayores de 65 años tienen 2.4 veces más riesgo de sufrir un EREND en comparación con los menores de 65 años y el riesgo de EREND en pacientes sin comorbilidades presenta un riesgo del 3.2% y aumenta a 9.9% en pacientes que presenten algún factor de riesgo intrínseco, 16.7% en los que tienen dos y 29.3% en los que tienen tres o más comorbilidades (27), en este estudio no se evidencio esta relación en los estudios evaluados, que se enfocaron en los EREND generales, serios y prevenibles a nivel hospitalario.

La incidencia de EREND serios se encontró en un rango entre 0.3% a 29% del total de la población, estas diferencias de incidencia se relacionan con el tipo de hospital de estudio, direccionalidad (prospectivos o retrospectivos), también pueden variar según los servicios que incluyan los estudios: si son servicios médicos, quirúrgicos o unidades de cuidado intensivo, las edades de los pacientes y comorbilidades puede asociarse a mayor presentación de EREND y a sus desenlaces, también la incidencia puede variar según la herramienta usada para detectar EREND, y la forma de vigilancia, si es por medio de un sistema de vigilancia activo o pasivo, también puede variar según la herramienta usada para determinar su severidad y evitabilidad y la forma de clasificación que se usen (6, 8,

39). Los EREND prevenibles fueron entre 59% a 71%, solo en un estudio el porcentaje de evitabilidad fue bajo de 5.3%, los porcentajes de la mayoría de los estudios se relacionan con lo reportado en otros estudios de hospitales generales y servicios específicos que se encuentra en alrededor del 70% los EREND prevenibles (5, 9, 10), siendo la mayoría de los EREND y por esto la importancia de la seguridad del paciente en búsqueda de prevenir los EREND y mejorar la calidad de la atención hospitalaria. Sin embargo, esta revisión no pudo obtener el porcentaje de EREND serios prevenibles.

La discapacidad en esta revisión se presentó entre el 1% al 10.8% de todos los EREND, siendo menor en estudios que evaluaron los EREND con el GTT. En lo reportado en otros estudios el reporte de discapacidad oscila entre 5.2% a 36.8% (2, 8, 26), siendo similar a lo encontrado en esta revisión teniendo en cuenta los criterios de esta revisión que se enfocaba en EREND serios, en pacientes adultos hospitalizados en varios servicios y que fueran hospitales de alta complejidad. La mortalidad se encontró entre 0.8% a 21% de los EREND también se encontró que estos resultados fueron menores en estudios con la herramienta del GTT y mayor en estudios de 1 solo hospital de alta complejidad y en estudios que evaluaron los EREND con la herramienta de Harvard. En el estudio que evaluó la prevalencia de EREND en hospitales latinoamericanos la mortalidad se encontró entre el 3.3% al 13.5% (2, 7, 8, 20, 26).

Entre los servicios donde más son frecuentes los EREND se encuentran el servicio quirúrgico, hospitalización y unidad de cuidados intensivos variando el porcentaje entre los estudios, pero encontrando que los EREND serios se presentan más frecuente en los servicios quirúrgicos (Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104)) y en las unidades de cuidado intensivo (Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93), Lancis 2014 (63)). En los estudios donde fue más frecuente los EREND en servicios quirúrgicos seguidos por servicios médicos se encontró que los eventos serios se relacionaron con daño en órgano, infección, sangrado, procedimientos, medicación, errores de diagnóstico y úlceras por presión entre los más frecuentes (Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Asavaroengchai 2009 (98), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Kennerly 2014 (10), Kurutkan 2015 (104)).

Los EREND asociados a medicamentos han sido los EREND más estudiados, reportando en un metaanálisis una incidencia de EREND asociados a medicación de 16.88% (IC 95%:

13.56 – 20.21%) (37), en otro metaanálisis de EREND serios asociados a medicación una incidencia de 6.7% (IC 95%: 5.2% - 8.2%) (36) y en metaanálisis de intervención para reducir EREND asociados a medicación se logró disminuir en 21% respecto al grupo control y en un 36% de los EREND serios (24). En esta revisión los EREND asociados a medicación se presentaron entre un 6% hasta 46% sin especificar cuáles de estos fueron EREND serios (Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), O'Leary 2011 (102), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Lancis 2014 (63)), solo en un estudio los EREND asociados a medicación presentaron una frecuencia baja de solo 1.4% (Nilsson 2018 (46)).

Los EREND más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos fueron eventos cardiopulmonares, infecciones, eventos gastrointestinales, neurológicos, reacciones alérgicas, sangrado, trastornos metabólicos, eventos relacionados con procedimientos, diagnóstico y medicación (Steel 1981 (94), Letaief 2010 (100), Lucas 2012 (93)). En otros estudios se encuentra descrito que puede haber una variabilidad de EREND entre los servicios hospitalarios entre 3.2% al 19.7% (31) similar a lo encontrado en el presente estudio.

Los estudios que usaron la herramienta del *Global Trigger Tool* a partir del 2009, donde usan la clasificación de severidad desarrollada por el NCC MERP de 1996 y donde se explica cada nivel de severidad (44), se encontró que para eventos que terminan en discapacidad, requirieron alguna intervención médica o quirúrgica de urgencia y se relacionaron con la muerte la incidencia fue de 7% con un intervalo de confianza del 95% de 6% a 7%. En estudios de proporciones se ha evidenciado que pueden presentar una alta heterogeneidad, por tanto, en los últimos años se ha optado por hacer un cálculo de intervalos de predicción para tener en cuenta la dispersión de los estudios (88, 89). Por este motivo se decidió hacer estos intervalos de predicción en cada subgrupo en este estudio. En este subgrupo el intervalo de confianza fue igual al intervalo de predicción que explica que para estudios futuros que usen la misma herramienta la incidencia de este tipo de eventos se va a encontrar entre 6% a 7% (Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46)).

Para este caso se realizó una evaluación de la calidad de la evidencia (68, 92) encontrando una calidad entre media a buena con una adecuada consistencia al encontrar una similitud en los resultados y que permiten una aplicabilidad en Colombia, al usar esta herramienta para detectar EREND serios ya que son estos eventos los que se relacionan con un mayor costo en la atención (69, 71) y que se deben prevenir y controlar.

En esta revisión sistemática no se tuvo en cuenta la fecha de estudio teniendo estudios desde 1981, para esta fecha no estaba la definición de evento adverso serio y se referían a estos eventos como injurias, desde el año 1990 la OMS definió el evento adverso y la importancia de detectar y prevenir la ocurrencia de estos, a partir de esta fecha el uso de este término fue acogido por los diferentes países (29, 107) y con la publicación del informe de Errar es humano del Instituto de medicina enfatiza en la importancia de reportar los EREND y mejorar la seguridad del paciente (40). En los últimos años se ha tomado la definición de evento reportable con efecto no deseado para evitar el carácter punitivo del uso de evento adverso ya que se considera que el número de eventos adversos es mayor al reportado en la literatura y esto se debe al carácter punitivo que genera un evento adverso y por tanto su reporte no lo realizan, afectando que haya un reporte temprano de los eventos y haciendo que la incidencia de EREND reportados tenga un subregistro importante.

Se consideran como limitaciones en esta revisión sistemática: La gran variabilidad que existe en los estudios en los que se vio la direccionalidad, la herramienta y clasificación del EREND usada, limitan los resultados. Al ser un tema punitivo el tipo de reporte hace variar la frecuencia de los resultados en estudios prospectivos vs retrospectivos, que fue menor en los estudios prospectivos donde oscilo entre 0.3% hasta 9% de la población total y 1% hasta 26% teniendo en el denominador solo los EREND (Steel 1981 (94), Weingart 2005 (97), Gaitán 2008 (97), O'Leary 2011 (102), Meester 2013 (103) comparado con los estudios retrospectivos que la incidencia fue entre 0.16% hasta 29% de la población total y entre 3% a 27% teniendo en el denominador solo los EREND (Brennan 1991 (58), Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Aranaz 2009 (64), Asavaroengchai 2009 (98), Soop 2009 (99), Letaief 2010 (100), Classen 2011 (101), Lucas 2012 (93), Kennerly 2014 (10), Rutberg 2014 (73), Lancis 2014 (63), Kurutkan 2015 (104), Nilsson 2018 (46)), donde esta diferencia se encuentra cuando se toma la población total pero es muy similar cuando se

tiene en cuenta los eventos serios de todos los EREND que son eventos que terminan en discapacidad y muerte.

Otra limitación de este estudio es que solo se incluyeron estudios en idioma inglés y español, excluyendo estudios de otros países para hacer comparaciones entre ellos, al usar herramientas con diferente año de publicación puede haber un sesgo de medición, se evidencia que los estudios a partir de 2009 usaron más la herramienta del GTT y antes de este año se usó la herramienta de Harvard. Adicional en esta revisión sistemática se pudo presentar sesgos en la selección de estudios, al incluir en la estrategia de búsqueda estudios que incluyeran incidencia y eventos serios en el título o abstract, excluyendo estudios que podrían reportar la incidencia de eventos serios solo en la parte de resultados y/o discusión de los artículos, otro sesgo que se presentó en esta revisión es la inclusión de estudios solo en idiomas inglés y español dejando por fuera estudios de otros países que no hayan traducido al inglés el artículo, sin embargo se evidencia que pese a esto los estudios incluidos en esta revisión presentan una gran diversidad al incluir países como Canadá, Estados Unidos, España, Tailandia, Suecia, Túnez, Bélgica, Chile, Turquía y un estudio de Colombia.

La mejor evidencia para realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis son los ensayos clínicos (108), sin embargo, la mayoría de los estudios que evalúan eventos adversos a nivel hospitalarios son estudios observacionales, por esta razón la evaluación de sesgos se realizó con herramientas diseñadas para estos estudios y desenlaces de incidencia (68, 81), sin que exista una única herramienta para evaluación de sesgos en estudios de incidencia, ni un Gold estándar y las que se encontraron fueron para incidencia en términos de proporción donde también pueden ser aplicadas a estudios de prevalencia, sin que se haya encontrado una herramienta específica para las tasas de incidencia.

En este estudio el porcentaje de acuerdo entre los revisores fue igual (94%) usando las dos herramientas mencionadas para evaluar los sesgos de los estudios observacionales incluidos que evaluaran la incidencia de EREND serios en términos de proporción (68, 81). La herramienta de Loney P. et al. (81) diseñada para prevalencia e incidencia de problemas de salud obtuvo un mayor grado de acuerdo entre los dos revisores, con un kappa de 0.75, siendo un resultado considerable (sustancial) al estar entre 0.61 a 0.8 según el estudio de Landis J. y Koch G. en 1977 (109), se considera este resultado puede deberse a que esta

---

herramienta solo consta de 8 ítems siendo una herramienta sencilla de utilizar, evaluando si los métodos del estudio son válidos, la interpretación de los resultados y la aplicabilidad de los resultados, especificando cuando se cumple cada ítem para dar mejor claridad en la evaluación de sesgos, mientras que la otra herramienta evalúa 11 ítems y se obtuvo un kappa de 0.43 con un resultado moderado al estar entre 0.41 a 0.6 según Landis J. y Koch G. (109).

Al hacer estimaciones indirectas tomando solo la población de EREND también se evidenció una gran heterogeneidad observadas en las estimaciones agrupadas directas, que puede estar relacionada por la metodología de los estudios, si es solo un hospital o varios, si la direccionalidad es prospectiva o retrospectiva, según la clasificación de EREND y EREND serios, según la herramienta para detectar los eventos. Sin embargo, se encontró que al detectar los eventos adversos con la herramienta del *Global Trigger Tool* y solo ver la incidencia de eventos serios dentro del total de los eventos se encontró que esta heterogeneidad no se presentó, se puede considerar que estos resultados pueden estar sobre ajustados al modelo, o que al tener más claramente definido los eventos y usar una sola herramienta con una clasificación de severidad la detección de eventos serios puede presentarse de forma similar en distintas instituciones. Para esto se deben hacer más estudios enfocados en estos eventos que terminan en discapacidad, intervención médica o quirúrgica de urgencia y muerte entre los eventos que se puedan presentar en las instituciones.

El Forest plot con los estudios que tuvieron mejor puntaje con la herramienta de sesgos de la herramienta de Loney et al. se evidencio que presentaron una gran variabilidad entre la incidencia de EREND serios (Baker 2004 (95), Forster 2004 (96), Gaitán 2008 (5), Aranaz 2009 (64), Soop 2009 (99), Nilsson 2018 (46)), al revisar los sesgos presentados en los estudios con el que se hizo el metaanálisis que usaron la herramienta del *Global Trigger Tool*, se encontró que el estudio de Nilsson 2018 (46) tenía un bajo riesgo de sesgos, un estudio presentaba un bajo tamaño de muestra menos de 300 pacientes Kurutkan 2015 (104), 4 estudios presentaron alto riesgo en la tasa de respuesta al no describir los datos perdidos o rechazados: Asavaroengchai 2009 (98), Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (101) Rutberg 2014 (73) y en resultados estudios que no describieron los intervalos de confianza o realizaron análisis por subgrupos: Classen 2011 (101), Kennerly 2014 (10),

Rutberg 2014 (73), Kurutkan 2015 (104). Por esta razón los intervalos de predicción pueden ayudar a predecir esta incidencia para estudios similares ya que tiene en cuenta la dispersión de las poblaciones de los estudios que se incluyan. En este caso el intervalo de predicción para el grupo del metaanálisis fue igual al intervalo de confianza por la similitud en los resultados encontrados y al encontrar que tanto la dispersión y precisión eran similares. En todos los resultados de las proporciones de esta revisión se incluyeron proporciones menores a 0.2 por tanto, fue adecuado realizar transformaciones para el reporte de incidencia en términos de proporción y la transformación doble arco seno sigue siendo recomendada al tener en cuenta el peso de cada estudio (84, 85).

---

## **7. Conclusiones**

### **7.1 Conclusiones**

La seguridad del paciente es una prioridad en la asistencia sanitaria, por tanto, la identificación y prevención de EREND y más de los EREND serios es una preocupación a nivel institucional, nacional e internacional. Las instituciones deben fomentar el reporte de EREND sin castigar a quienes lo reporten o se asocien con estos, sino buscar que exista una mejora de procesos para evitar que ocurran y con esto disminuir la frecuencia de discapacidad, intervenciones médicas o quirúrgicas y muerte en pacientes en quienes se presentan los EREND, llevando a la mejora de la calidad de los servicios, ahorro de costos y mejorando su imagen a nivel institucional. No hay revisiones sistemáticas con metaanálisis que se centren en hospitales de alta complejidad, estos hospitales donde incluyen unidades de cuidado intensivo, hospitales de enseñanza o de tipo universitario se han encontrado que presentan una incidencia de EREND mayor dada la complejidad de pacientes que atienden. En este estudio se pudo observar que cuando se incluía un solo hospital de alta complejidad su incidencia era mayor frente a estudios que evaluaran varios hospitales. Por eso este estudio puede informar sobre la incidencia de EREND serios en hospitales de alta complejidad y ver la frecuencia de los eventos que conducen a discapacidad y muerte para buscar priorizar la detección de EREND con el fin de evitar estos desenlaces, siendo una de las principales preocupaciones en la asistencia sanitaria enfocadas en la seguridad del paciente.

### **7.2 Recomendaciones**

Los estudios que evalúan EREND tienen gran variabilidad entre sí, en esta revisión al usar la metodología del GTT con la clasificación de severidad del NCC MERP permitió detectar mejor y agrupar los resultados de incidencia de EREND serios que conllevan a discapacidad, intervención médica o quirúrgica de urgencia y que ocasionan la muerte entre todos los EREND que se detectan. Son pocos estudios los que incluyen solo hospitales de alta complejidad, se evidenció que cuando es un estudio en un sitio de alta complejidad esta incidencia es mayor que cuando se estudian varios hospitales y se incluyen hospitales que no son de alta complejidad.

Se debe investigar en la realización de revisiones sistemáticas en términos de tasa de incidencia, dado el aumento en los últimos años del reporte de densidad de incidencia en los estudios que evalúan EREND.

Con el programa de implementación de sistemas de vigilancia a nivel hospitalario para la detección y reporte de EREND en Colombia (12, 13) y con el aumento de sistemas de notificación de EREND en las diferentes instituciones en Colombia se deben evaluar y comparar los resultados de incidencia de EREND en especial EREND serios que puedan ocasionar discapacidad, intervención médica o quirúrgica de urgencia y muerte, para asegurar así una adecuada calidad y seguridad de la atención del paciente.

## A. Anexo A: Estrategias de búsqueda

Población	Condición	Resultados
<p>(1) (Hospital* OR university hospital* OR centralized hospital service* OR hospital* high-volume OR hospital* teaching)</p> <p>(2) (Hospital* OR hospital* de enseñanza OR hospital* universitario* OR hospital* de alto volumen)</p> <p>(3) (Hospitalized patient* OR highly complex hospital OR paciente* hospitalizado* OR admitted OR hospital de alta complejidad)</p>	<p>(4) ((Patient* OR inpatient* OR in-patient hospitalized AND Adult) AND (adverse event* OR error* OR report event* OR medical error* OR reaction event OR adverse effects OR Adverse outcome OR reaction adverse OR near miss OR healthcare near miss))</p> <p>(5) (Paciente* internado* OR paciente) AND Adulto AND (Error* médico* OR reaccion* adversa* OR efectos colaterales)</p> <p>(6) ((Patient OR pacientes hospitalizados OR inpatient) AND (mayores de 18 años OR adult*) AND (Evento* reportable* con efecto* no deseado* serio* OR reportable event serious* OR Look-Alike Sound-Alike event OR High-Alert OR reaction adverse) AND (reaction* OR event* serious OR severe) NOT drug)</p>	<p>(7) Incidence</p> <p>(8) ((Incidencia de evento* reportable* con efecto* no deseado* serio* OR Consecuencia* de salud) AND (Mortalidad OR discapacidad OR morbilidad OR reintervencion* OR día* de hospitalización OR calidad de vida) OR (consecuencia* organizacional*) OR (Costos OR litigio* OR imagen institucional) OR (health consequence* OR organizational consequence* OR patient safety OR health impact assessment*))</p>

Fuente: Elaboración propia

Búsqueda vía Pubmed:

- 1 Total: 5,180746

- 2 Total: 5,180716
- 3 Total: 2,752346
- 4 Total: 754689
- 5 Total: 6
- 6 Total: 14774
- 7 Total: 2,971,999
- 8 Total: 348944
- 1 AND 4 AND 7 Total: 123,644
- 3 AND 6 AND 8 Total: 582
- 1 AND (2 OR 3) AND (4 OR 6) AND 7 Total: 123.651
- (1 OR 3) AND (4 OR 6) AND (7 OR 8) Total: 141,728
- 1 AND 3 AND 4 AND 6 AND 8 Total: 14,928
- (1 OR 3) AND (4 OR 6) AND (7 OR 8) Total: 141,728
- 1 AND (2 OR 3) AND (4 OR 6) AND 7 AND 8 Total: 9107

Ecuación de búsqueda:

```
(((((("hospital*[All Fields] OR (((("universiti"[All Fields] OR "universities"[MeSH Terms]) OR "universities"[All Fields]) OR "university"[All Fields]) OR "university s"[All Fields]) AND "hospital*[All Fields])) OR (((((((("centralisation"[All Fields] OR "centralise"[All Fields]) OR "centralised"[All Fields]) OR "centralising"[All Fields]) OR "centralization"[All Fields]) OR "centralizations"[All Fields]) OR "centralize"[All Fields]) OR "centralized"[All Fields]) OR "centralizes"[All Fields]) OR "centralizing"[All Fields]) AND (((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields]) OR "hospitalization"[MeSH Terms]) OR "hospitalization"[All Fields]) OR "hospitalised"[All Fields]) OR "hospitalising"[All Fields]) OR "hospitality"[All Fields]) OR "hospitalisations"[All Fields]) OR "hospitalizations"[All Fields]) OR "hospitalize"[All Fields]) OR "hospitalized"[All Fields]) OR "hospitalizing"[All Fields]) OR "hospitals"[MeSH Terms]) OR "hospitals"[All Fields]) OR "hospital"[All Fields]) AND "service*[All Fields])) OR ("hospital*[All Fields] AND "high-volume"[All Fields])) OR ("hospital*[All Fields] AND (((((((("education"[MeSH Subheading] OR "education"[All Fields]) OR "teaching"[All Fields]) OR "teaching"[MeSH Terms]) OR "teaches"[All Fields]) OR "teach"[All Fields]) OR "teachings"[All Fields]) OR "teaching s"[All Fields]))) AND (((("hospital*[All Fields] OR ("hospital*[All Fields] AND ((("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "drug effects"[All Fields]) OR "de"[All Fields]) AND "enseñanza"[All Fields])) OR ("hospital*[All Fields] AND "universitario*[All Fields])) OR ("hospital*[All Fields] AND ((("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "drug effects"[All Fields]) OR "de"[All Fields]) AND "alto"[All Fields] AND "volumen"[All Fields])) OR (((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields]) OR "hospitalization"[MeSH Terms]) OR "hospitalization"[All Fields]) OR "hospitalised"[All Fields]) OR "hospitalising"[All Fields]) OR "hospitality"[All Fields]) OR "hospitalisations"[All Fields])
```

Fields) OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] AND "patient\*"[All Fields] OR ("highly"[All Fields] AND (((((((((((("complex"[All Fields] OR "complex s"[All Fields] OR "complexant"[All Fields] OR "complexants"[All Fields] OR "complexated"[All Fields] OR "complexation"[All Fields] OR "complexations"[All Fields] OR "complexe"[All Fields] OR "complexed"[All Fields] OR "complexes"[All Fields] OR "complexing"[All Fields] OR "complexities"[All Fields] OR "complexity"[All Fields] OR "complexs"[All Fields] AND (((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]))) OR ("paciente\*"[All Fields] AND "hospitalizado\*"[All Fields])) OR (((("admit"[All Fields] OR "admits"[All Fields] OR "admitted"[All Fields] OR "admitting"[All Fields])) OR (((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] AND (((("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields] AND "alta"[All Fields] AND "complejidad"[All Fields]))) AND (((("patient\*"[All Fields] OR "inpatient\*"[All Fields] OR ("in-patient"[All Fields] AND (((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]))) AND (((("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields])) AND (((((((((((("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields] AND "event\*"[All Fields] OR "error\*"[All Fields] OR (((((((("reportable"[All Fields] OR "reporting"[All Fields] OR "reportings"[All Fields] OR "research report"[MeSH Terms] OR ("research"[All Fields] AND "report"[All Fields])) OR "research report"[All Fields] OR "report"[All Fields] OR "reported"[All Fields] OR "reports"[All Fields] AND "event\*"[All Fields])) OR (((((((((((("medic"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "medicalization"[MeSH Terms] OR "medicalization"[All Fields] OR "medicalizations"[All Fields] OR "medicalize"[All Fields] OR "medicalized"[All Fields] OR "medicalizes"[All Fields] OR "medicalizing"[All Fields] OR "medically"[All Fields] OR "medicals"[All Fields] OR "medicated"[All Fields] OR "medication s"[All Fields] OR "medics"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields])) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR

"medication"[All Fields]) OR "medications"[All Fields]) AND "error\*"[All Fields])) OR (((("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields]) OR "reactions"[All Fields]) AND (("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields]) OR "events"[All Fields])) OR (("adverse effects"[MeSH Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "adverse effects"[All Fields])) OR (((("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields]) OR "adverses"[All Fields]) AND ("outcome"[All Fields] OR "outcomes"[All Fields])) OR (((("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields]) OR "reactions"[All Fields]) AND (("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields]) OR "adverses"[All Fields])) OR ("near"[All Fields] AND "miss"[All Fields])) OR (((("near miss, healthcare"[MeSH Terms] OR ("near"[All Fields] AND "miss"[All Fields]) AND "healthcare"[All Fields]) OR "healthcare near miss"[All Fields]) OR ("healthcare"[All Fields] AND "near"[All Fields]) AND "miss"[All Fields])))) OR (((((((("patient s"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms]) OR "patients"[All Fields]) OR "patient"[All Fields]) OR "patients s"[All Fields]) OR ("paciente"[All Fields] OR "pacientes"[All Fields]) AND "hospitalizados"[All Fields])) OR (((("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms]) OR "inpatients"[All Fields]) OR "inpatient"[All Fields])) AND (((("mayor"[All Fields] OR "mayor s"[All Fields]) OR "mayoral"[All Fields]) OR "mayores"[All Fields]) OR "mayors"[All Fields]) AND (((("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "drug effects"[All Fields]) OR "de"[All Fields]) AND "18"[All Fields] AND "anos"[All Fields]) OR "adult\*"[All Fields])) AND (((("evento\*"[All Fields] AND "reportable\*"[All Fields] AND "con"[All Fields] AND "efecto\*"[All Fields] AND "deseado\*"[All Fields] AND "serio\*"[All Fields]) OR (((((((("reportable"[All Fields] OR "reporting"[All Fields]) OR "reportings"[All Fields]) OR "research report"[MeSH Terms]) OR ("research"[All Fields] AND "report"[All Fields])) OR "research report"[All Fields]) OR "report"[All Fields]) OR "reported"[All Fields]) OR "reports"[All Fields]) AND (("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields]) OR "events"[All Fields]) AND "serious\*"[All Fields])) OR ("Look-Alike"[All Fields] AND "Sound-Alike"[All Fields] AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields]) OR "events"[All Fields])) OR "High-Alert"[All Fields]) OR (((("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields]) OR "reactions"[All Fields]) AND (("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields]) OR "adverses"[All Fields])))) AND (("reaction\*"[All Fields] OR ("event\*"[All Fields] AND "serious"[All Fields])) OR (((((((("sever"[All Fields] OR "severe"[All Fields]) OR "severed"[All Fields]) OR "severely"[All Fields]) OR "severer"[All Fields]) OR "severes"[All Fields]) OR "severing"[All Fields]) OR "severities"[All Fields]) OR "severity"[All Fields]) OR "severs"[All Fields])))) NOT "drug"[All Fields])))) AND (((("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields]) OR "incidence"[All Fields]) OR "incidence"[MeSH Terms]) OR "incidences"[All Fields]) OR "incident"[All Fields]) OR "incidents"[All Fields])) AND (((("Incidencia"[All Fields] AND (((("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "drug effects"[All Fields]) OR "de"[All Fields]) AND ("evento"[All Fields] OR "eventos"[All Fields]) AND (((((((("reportable"[All Fields] OR "reporting"[All Fields]) OR "reportings"[All Fields]) OR "research report"[MeSH Terms]) OR ("research"[All Fields] AND "report"[All Fields])) OR "research report"[All Fields]) OR "report"[All Fields]) OR "reported"[All Fields]) OR

"reports"[All Fields] AND "con"[All Fields] AND ("efecto"[All Fields] OR "efectos"[All Fields]) AND "deseado"[All Fields] AND "serio\*"[All Fields] OR ("consecuencia\*"[All Fields] AND de salud[Investigator]) AND ((((((("mortalidad"[All Fields] OR "mortalidade"[All Fields]) OR "discapacidad"[All Fields]) OR "morbilidad"[All Fields]) OR "reintervencion\*"[All Fields]) OR ("dia"[All Fields] AND (((("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "drug effects"[All Fields]) OR "de"[All Fields]) AND "hospitalizacion"[All Fields])) OR ("calidad"[All Fields] AND (((("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields])) OR "drug effects"[All Fields]) OR "de"[All Fields]) AND "vida"[All Fields]))) OR ("consecuencia\*"[All Fields] AND "organizacional\*"[All Fields])) OR (((("costo"[All Fields] OR "costos"[All Fields]) OR "litigio\*"[All Fields]) OR ("imagen"[All Fields] AND ("institucional"[All Fields] OR "instituciones"[All Fields]))) OR (((((((("health"[MeSH Terms] OR "health"[All Fields]) OR "health s"[All Fields]) OR "healthful"[All Fields]) OR "healthfulness"[All Fields]) OR "healths"[All Fields]) AND "consequence\*"[All Fields]) OR (((((((((((((((((((("organisation"[All Fields] OR "organization and administration"[MeSH Subheading]) OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields])) OR "organization and administration"[All Fields]) OR "organization"[All Fields]) OR "organizations"[MeSH Terms]) OR "organizations"[All Fields]) OR "organisation s"[All Fields]) OR "organisational"[All Fields]) OR "organisations"[All Fields]) OR "organise"[All Fields]) OR "organised"[All Fields]) OR "organiser"[All Fields]) OR "organisers"[All Fields]) OR "organises"[All Fields]) OR "organising"[All Fields]) OR "organization s"[All Fields]) OR "organizational"[All Fields]) OR "organizations s"[All Fields]) OR "organize"[All Fields]) OR "organized"[All Fields]) OR "organizer"[All Fields]) OR "organizer s"[All Fields]) OR "organizers"[All Fields]) OR "organizes"[All Fields]) OR "organizing"[All Fields]) AND "consequence\*"[All Fields])) OR (("patient safety"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "safety"[All Fields])) OR "patient safety"[All Fields])) OR ((((((("health"[MeSH Terms] OR "health"[All Fields]) OR "health s"[All Fields]) OR "healthful"[All Fields]) OR "healthfulness"[All Fields]) OR "healths"[All Fields]) AND ((((((("impact"[All Fields] OR "impactful"[All Fields]) OR "impacting"[All Fields]) OR "impacts"[All Fields]) OR "tooth, impacted"[MeSH Terms]) OR ("tooth"[All Fields] AND "impacted"[All Fields])) OR "impacted tooth"[All Fields]) OR "impacted"[All Fields]) AND "assessment\*"[All Fields]))))

- Ecuación de búsqueda en Medline:

Incidence and (hospital or highly complex hospital or university hospital) and adult and (inpatient or hospital\*) and (adverse event\* OR error\* OR report event\* OR medical error\* OR reaction event OR adverse effects OR Adverse outcome OR reaction adverse OR near miss OR healthcare near miss)

- Ecuación de búsqueda en Cochrane Library:

[title abstract keywords]: Hospital AND [title abstract keywords]: Adverse event AND

[title abstract keywords]: Adult AND [title abstract keywords]: Incidence

- Ecuación de búsqueda en LILACS:  
eventos adversos [Palavras] and hospital [Palavras] and adultos [Palavras]
- Ecuación de búsqueda en OVID:  
Hospital AND adverse events AND incidence AND adults NOT children NOT drugs
- Ecuación de búsqueda en Embase:  
"university hospital":ti,ab,kw OR hospital:ti,ab,kw OR 'hospital management':ti,ab,kw OR 'high volume hospital':ti,ab,kw OR 'teaching hospital':ti,ab,kw" AND "hospital patient":ti,ab,kw OR 'adverse event':ti,ab,kw OR 'no-observed-adverse-effect level':ti,ab,kw OR 'adverse outcome':ti,ab,kw OR 'adverse outcome pathway':ti,ab,kw OR 'medical error':ti,ab,kw OR 'near miss health care':ti,ab,kw OR 'hospitalised adverse event':ti,ab,kw" AND "incidence:ti,ab,kw" NOT "drug:ti,ab,kw OR 'drug therapy':ti,ab,kw OR pharmacology:ti,ab,kw OR pharmaceuticals:ti,ab,kw OR treatment:ti,ab,kw" AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [humans]/lim"
- Búsqueda en CINAHL:  
Adverse events or adverse effects or incidents or medical errors AND hospital AND incidence
- Búsqueda en CRD (Centre for Reviews and Dissemination University of York):  
(Adverse events or adverse effect or reaction) AND (incidence) AND (hospital)
- Búsqueda en Clinical trials:  
Incidence hospital adverse event
- Búsqueda en registro de ensayos clínicos de la Unión Europea:  
adverse event OR adverse effects OR report event AND incidence AND hospital AND safety patient
- Búsqueda en European Medicines Agency:  
Adverse events OR adverse effects OR medical error OR report event AND incidence AND hospital AND adult
- Búsqueda en IHI (Institute for health improvement):  
Adverse event AND incidence AND hospital
- Búsqueda en The Uppsala Monitoring Centre spontaneous reporting database:  
Adverse events, Adverse effects, Reportable events
- Búsqueda en The Joint Commission:  
Adverse events
- Búsqueda en la FDA (Food and Drug Administration):

Adverse events AND incidence AND hospital

- Búsqueda en “OpenGrey”:

Adverse event AND hospital

- Búsqueda en Google scholar:

Incidence AND (adverse events OR adverse effect OR error OR report event) AND adult AND hospital AND (highly complex hospital OR university hospital)AND (inpatient OR hospitalized)

Resultados de búsqueda:

Base de datos o página	Títulos encontrados	Artículos completos	Artículos finales
Pubmed	11056	34	10
Medline	2040	5	3
Cochrane Library	2377	2	0
LILACS	65	0	0
OVID	4915	2	1
Embase	1473	3	1
CINAHL	788	3	0
CRD	362	0	0
Clinical trials	168	0	0
clinicaltrialsregister.eu	86	0	0
European Medicines Agency	1682	0	0
IHI	30	3	0
The Uppsala Monitoring Centre	135	0	0
The Joint Commission	88	0	0
FDA	2853	0	0
OpenGrey	6	0	0
Google scholar	8500	4	2
Bola de nieve	30	3	2
Total	36654	59	19

Fuente: Elaboración propia

## B. Anexo B: Estudios excluidos

ID	AUTOR - AÑO	PAÍS	TÍTULO	RAZÓN EXCLUSIÓN
1	Wong 2015	Canadá	Application of a Trigger Tool in Near Real Time to Inform Quality Improvement Activities: A Prospective Study in a General Medicine	No especifica la incidencia de EREND serios (EA), no está la clasificación de serios, solo mencionan quienes requirieron UCI y daño permanente.
2	Sousa 2018	Portugal	Frequency and Impact of Adverse Events in Inpatients: A Nationwide Analysis of Episodes Between 2000 and 2015	No describen claramente los EREND serios (EA).
3	Baines 2015	Holanda	Is Researching Adverse Events in Hospital Deaths a Good Way to Describe Patient Safety in Hospitals: A Retrospective Patient Record Review Study	El estudio no busca incidencia, toma la incidencia reportada de otros estudios, los EREND (EA) serios solo están divididos en muertos y no muestran discapacidad asociada.
4	Croft 2016	Estados Unidos	Frequency of Adverse Events Before, During, and After Hospital Admission	No describen incidencia son 296 pacientes y tomaron más de 1 EREND (EA) por paciente
5	Rafte 2016	Irlanda	The Irish National Adverse Events Study (INAES): The Frequency and Nature of Adverse Events in Irish Hospitals-A Retrospective Record Review Study	Hospitales agudos, no especifican cuantos eran de alta complejidad, no especifican como clasificaron un EREND (EA) serio solo describen el porcentaje de discapacidad y muerte
6	Ramirez 2018	España	Effectiveness and Limitations of an Incident-Reporting System Analyzed by Local Clinical Safety Leaders in a Tertiary Hospital: Prospective Evaluation Through Real-Time Observations of Patient Safety Incidents	Reporte de prevalencia, no es claro el seguimiento de EREND (EA) serio, no se sabe cuántos fallecieron.

7	Roose 2012	Holanda	Design of a Prospective Cohort Study to Assess Ethnic Inequalities in Patient Safety in Hospital Care Using Mixed Methods	Es un protocolo, se buscó el artículo final: Ethnic inequalities in patient safety in Dutch hospital care, sin embargo, no presenta la incidencia de EREND (EA) serios
8	Fernandez 2014	España	Effect of Patient Safety Strategies on the Incidence of Adverse Events	No muestra la incidencia de EREND (EA) serios
9	Merten 2013	Holanda	Scale, Nature, Preventability and Causes of Adverse Events in Hospitalized Older Patients	Los porcentajes de severidad se ponderaron por sobre muestreo de pacientes fallecidos y de pacientes ingresados en un hospital universitario.
10	Sommella 2014	Italia	The Incidence of Adverse Events in an Italian Acute Care Hospital: Findings of a Two-Stage Method in a Retrospective Cohort Study	No incidencia de EREND (EA) serios
11	Davis 2002	Nueva Zelanda	Adverse Events in New Zealand Public Hospitals I: Occurrence and Impact	No especifican si los hospitales eran de alta complejidad solo hospitales públicos, si muestra la incidencia, pero involucra EREND (EA) de pacientes ambulatorios.
12	Gea 2010	España	[Adverse Events Associated with the Healthcare of Patients With Multimorbidity Admitted to Medium-Long Stay Hospitals]	Solo población geriátrica, no especifican si es de alta complejidad
13	Allué 2014	España	[Assessing the Economic Impact of Adverse Events in Spanish Hospitals by Using Administrative Data]	No describen EREND (EA) serios
14	Aranaz 2017	España	Comparison of Two Methods to Estimate Adverse Events in the IBEAS Study (Ibero-American Study of Adverse Events): Cross-Sectional Versus Retrospective Cohort Design	Si incidencia, pero no hay reporte de EREND (EA) serios

15	Davis 2003	Nueva Zelanda	Adverse Events in New Zealand Public Hospitals II: Preventability and Clinical Context	No especifican los hospitales solo dicen que fueron 13 hospitales generales sin embargo no reportan el nivel de complejidad, EREND lo mencionan como EA que causo discapacidad permanente o muerte.
16	Woods 2006	Estados Unidos	Patient Safety Problems in Adolescent Medical Care	Incidencia de EREND (EA) en niños y adolescentes, no describen EREND (EA) serios
17	Zegers 2009	Holanda	Adverse Events and Potentially Preventable Deaths in Dutch Hospitals: Results of a Retrospective Patient Record Review Study	No describen EREND (EA) serios, solo presentan EREND (EA) y prevenibles
18	Tartaglia 2012	Italia	[Adverse Events and Preventable Consequences: Retrospective Study in Five Large Italian Hospitals]	Título y abstract en inglés, texto completo del artículo está en italiano y gravedad (EREND serios) solo en terminos de muerte y discapacidad permanente.
19	Sari 2008	Reino Unido	Incidence, Preventability and Consequences of Adverse Events in Older People: Results of a Retrospective Case-Note Review	No describen EREND (EA) serios
20	Martins 2011	Brasil	Hospital Deaths and Adverse Events in Brazil	no describen EREND (EA) serios, mencionan gravedad solo de mortalidad no discapacidad o reintervención
21	Öhrn 2011	Suecia	Reporting of Sentinel Events in Swedish Hospitals: A Comparison of Severe Adverse Events Reported by Patients and Providers	Eventos centinela, si toman EREND serios, pero solo de eventos centinela, no discapacidad o intervención
22	Vincent 2001	Reino Unido	Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review	No es claro que sea hospital de alta complejidad, solo describen servicios de medicina general cirugía ortopedia no de UCI
23	Leape 1993	Estados Unidos	Preventing medical injury	Usa la muestra de un estudio previo en Estados Unidos en 1984, pero no es claro si es incidencia lo que reportan.

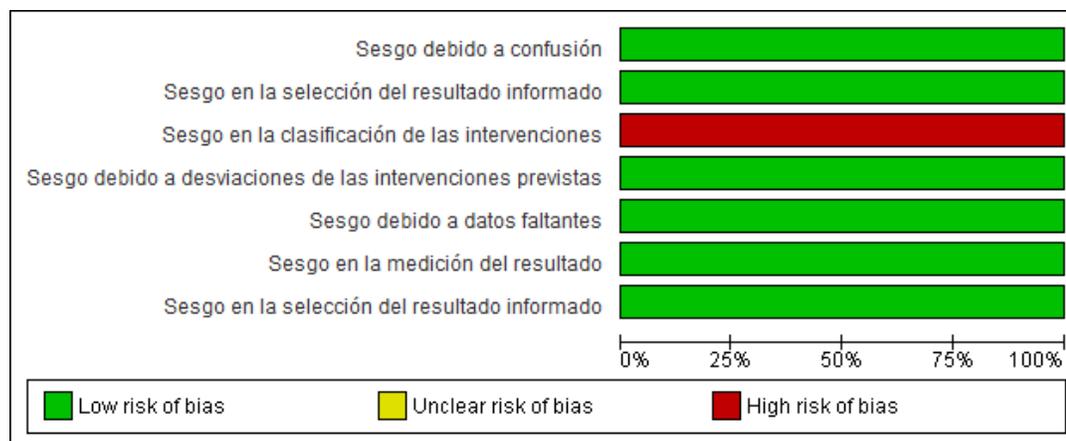
24	Leape 1991	Estados Unidos	The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients — Results of the Harvard Medical Practice Study II	Toman la muestra que ya está reportada en el estudio de Harvard I
25	Neale 2001	Reino Unido	Exploring the Causes of Adverse Events in NHS Hospital Practice	No describen EREND (EA) serios
26	Mendes 2009	Brasil	The assessment of adverse events in hospitals in Brazil	No describen EREND (EA) serios
27	Ehsani 2006	Australia	The incidence and cost of adverse events in Victorian hospitals 2003-04	No describen EREND (EA) serios
28	Vincent 2001	Reino Unido	Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review	Hospitales no de complejidad, no EREND (EA) serios
29	Baines 2012	Holanda	Changes in adverse event rates in hospitals over time: a longitudinal retrospective patient record review study	No describen EREND (EA) serios
30	Sari 2015	Iran	The Incidence, Nature and Consequences of Adverse Events in Iranian Hospitals	No describen EREND (EA) serios
31	Wilson 1995	Australia	The Quality in Australian Health Care Study	No clasificación EREND (EA) serios
32	Szekendi, 2006	Estados Unidos	Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients	Se toman triggers detectados, no mencionan el total de la población para determinar la incidencia
33	Sari 2007	Iran	Extent, nature and consequences of adverse events: results of a retrospective case note review in a large NHS hospital	Estudio de prevalencia no de incidencia
34	Grira 2015	Tunez	The incidence of serious adverse events in a tunisian hospital: a retrospective medical record review study	Solo describen una unidad del hospital
35	Wang 2016	Taiwan	Epidemiology of medical adverse events: perspectives from a single institute in Taiwan	No describen EREND (EA) serios
36	Carrillo 2020	España	Eventos adversos evitables en atención primaria. Estudio retrospectivo de cohortes para determinar su frecuencia y gravedad	No describen que sean hospitales de alta complejidad

37	Urquhart 2021	Reino Unido	Learning from patient safety incidents involving acutely sick adults in hospital assessment units in England and Wales: a mixed methods analysis for quality improvement	No describen que sean hospitales de alta complejidad
38	Wang - 2016	Taiwan	Epidemiology of medical adverse events: perspectives from a single institute in Taiwan	No describen EREND (EA) serios
39	Grossmann 2019	Taiwan	Describing adverse events in medical inpatients using the Global Trigger Tool	Estudio de prevalencia no de incidencia
40	Forster 2018	Canadá	Study of a multisite prospective adverse event surveillance system	Cuidado primario no hospitales de alta complejidad

Fuente: Elaboración propia

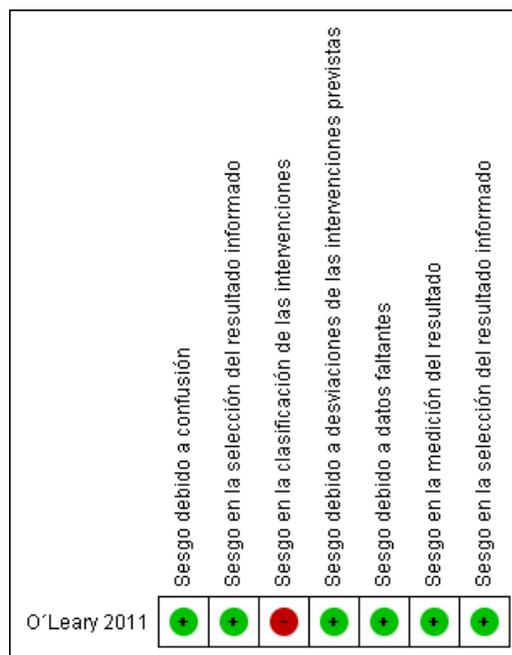
## C. Anexo C: Evaluación de sesgos de los estudios incluidos

Evaluación de sesgos con la herramienta Robins-I:



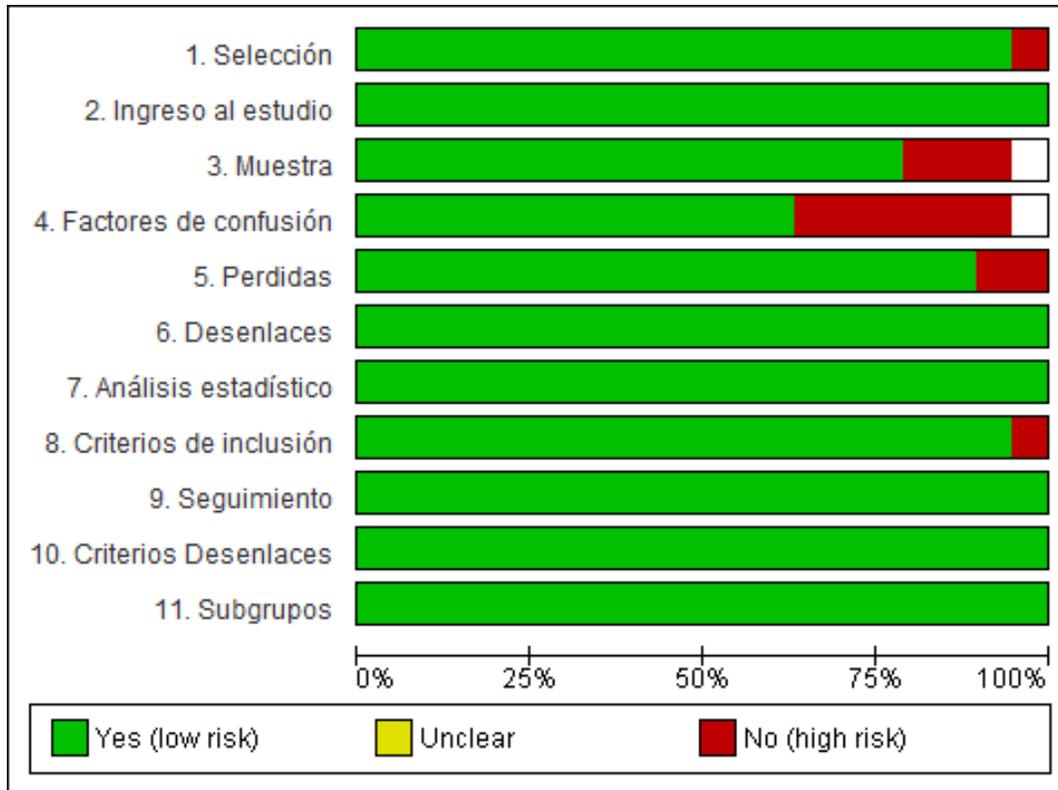
Fuente: Elaboración propia

Evaluación de sesgos con la herramienta Robins-I:



Fuente: Elaboración propia

Evaluación de sesgos con la herramienta de la tesis que combina el checklist del instituto de Joanna Briggs y la herramienta Schema:



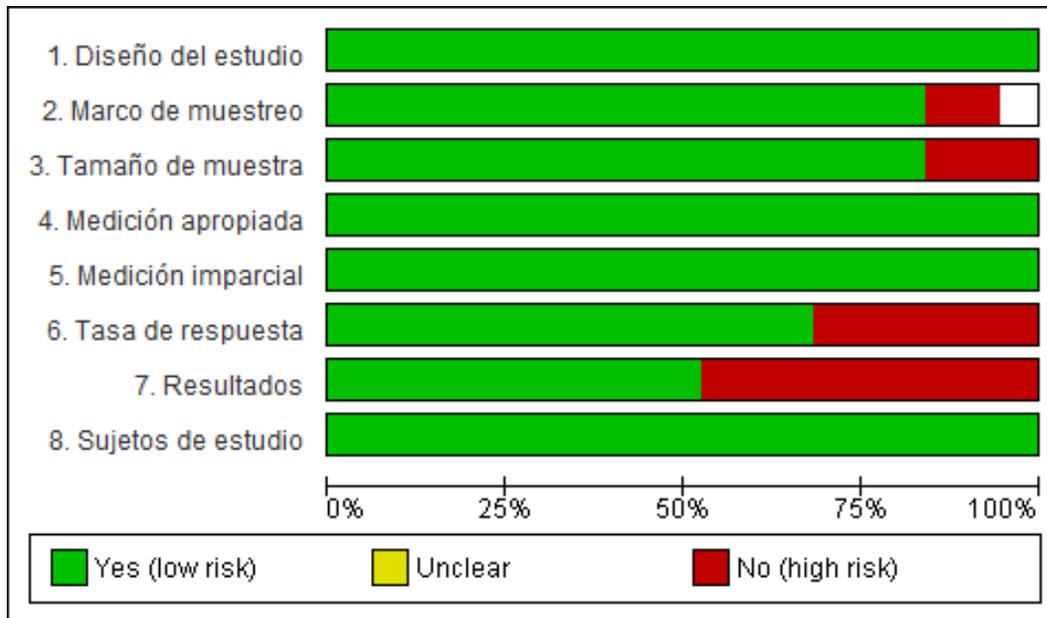
Fuente: Elaboración propia

Evaluación de sesgos de cada estudio con la herramienta de la tesis que combina el checklist del instituto de Joanna Briggs y la herramienta Schema:

	1. Selección	2. Ingreso al estudio	3. Muestra	4. Factores de confusión	5. Perdidas	6. Desenlaces	7. Análisis estadístico	8. Criterios de inclusión	9. Seguimiento	10. Criterios Desenlaces	11. Subgrupos
Aranaz 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Asavaroengchai 2009	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Baker 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Brennan 1991	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Classen 2011	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Forster 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gaitán 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kennerly 2014	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
Kurutkan 2015	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Lancis 2014	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Letaief 2010	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Lucas 2012	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Meester 2013	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Nilsson 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
O'Leary 2011	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Rutberg 2014	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Soop 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Steel 1981	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Weingart 2005	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+

Fuente: Elaboración propia

Evaluación de sesgos con la herramienta de prevalencia e incidencia de Loney et al.



Fuente: Elaboración propia

Evaluación de sesgos década estudio con la herramienta de prevalencia e incidencia de Loney et al.

	1. Diseño del estudio	2. Marco de muestreo	3. Tamaño de muestra	4. Medición apropiada	5. Medición imparcial	6. Tasa de respuesta	7. Resultados	8. Sujetos de estudio
Aranaz 2009	+	+	+	+	+	+	+	+
Asavaroengchai 2009	+	+	+	+	+	-	+	+
Baker 2004	+	+	+	+	+	+	+	+
Brennan 1991	+	+	+	+	+	+	-	+
Classen 2011	+	+	+	+	+	-	-	+
Forster 2004	+	+	+	+	+	+	+	+
Gaitán 2008	+	+	+	+	+	+	+	+
Kennerly 2014	+	+	+	+	+	-	-	+
Kurutkan 2015	+	+	-	+	+	+	-	+
Lancis 2014	+	+	+	+	+	+	-	+
Letaief 2010	+	+	+	+	+	-	+	+
Lucas 2012	+	-	+	+	+	+	+	+
Meester 2013	+		+	+	+	+	-	+
Nilsson 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
O'Leary 2011	+	+	-	+	+	+	+	+
Rutberg 2014	+	+	+	+	+	-	-	+
Soop 2009	+	+	+	+	+	+	+	+
Steel 1981	+	+	+	+	+	-	-	+
Weingart 2005	+	-	-	+	+	+	-	+

Fuente: Elaboración propia

## Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente Informe Técnico Definitivo Enero de 2009. WHO [Internet]. 2009 [Citado 2019 Jul 02];1-160. Disponible en: [https://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](https://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf).
2. Bañeres J, Cavero E, López L, Orrego C, Suñol R. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Ministerio de Sanidad y Consumo [Internet]. 2006 [Citado 2019 Jul 10];153. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/sistemasregistronotificacionincidentesea.pdf>.
3. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, Schug S, Scott A, Johnson S. Adverse events in New Zealand public hospitals: principal findings from a national survey. Wellington: New Zealand Ministry of Health [Internet]. 2001. [Citado 2019 Jul 10] Disponible en: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf>
4. Estrada K, Gaitán H, Moreno S, Moreno J. Reportable hospital events: incidence and contributing factors in the surgery service of a high complexity hospital in Bogotá, Colombia. Colombian Journal of Anesthesiology. 2017;47(1):5-13. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/cj9.0000000000000091>.
5. Gaitán H, Eslava J, Rodriguez N, Forero V, Santofimio D, Altahona H, et al. Incidencia y evitabilidad de eventos adversos en pacientes hospitalizados en tres instituciones hospitalarias en Colombia, 2006. Revista Salud Publica. 2008;10(2):215-26. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rsap/2008.v10n2/215-226/>.
6. INVIMA. Informe De Análisis De Eventos Adversos Serios Nacionales En Ensayos Clínicos Con Medicamentos Reportados En El Año 2015 [Internet]. 2015 [Citado 2019 Dic 01]; 12. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/inspeccion\\_y\\_vigilancia/buenas-practicas-clinicas/Informe\\_EASa\\_2015.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/inspeccion_y_vigilancia/buenas-practicas-clinicas/Informe_EASa_2015.pdf).
7. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system

---

on patient safety. *J Am Med Inform Assoc.* 2008;15(4):453-60. doi: <https://doi.org/10.1197/jamia.M2677>.

8. Khorsandi M, Skouras C, Beatson K, Alijani A. Quality review of an adverse incident reporting system and root cause analysis of serious adverse surgical incidents in a teaching hospital of Scotland. *Patient Saf Surg.* 2012;6(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/1754-9493-6-21>.

9. Zegers M, de Brujine M, de Keizer B, Merten H, Groenewegen PP, van der Wal G, et al. The incidence, root-causes, and outcomes of adverse events in surgical units: implication for potential prevention strategies. *Patient Saf Surg.* 2011;20(5):1-13. doi: <https://doi.org/10.1186/1754-9493-5-13>.

10. Kennerly DA, Kudyakov R, da Graca B, et al. Characterization of adverse events detected in a large health care delivery system using an enhanced global trigger tool over a five-year interval. *Health Services Research.* 2014;49(5):1407-25. doi: <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12163>.

11. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, Ali W, Scott A, Schug S. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J.* 2002;115(1167):U271. PMID: 12552260.

12. Ministerio de la Protección Social. Seguridad del paciente y la atención segura. Paquetes instruccionales: Guía técnica “Buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud” [Internet]. 2009 [Citado 2020 Ago 12];2:1-101. Disponible en: [www.minproteccionsocial.gov.co](http://www.minproteccionsocial.gov.co).

13. Ministerio de la Protección Social. Resolución número 1146 de 8 mayo de 2006 [Internet]. 2006 [Citado 2019 Jul 10]:83. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/RESOLUCI%C3%93N%201446%20DE%202006%20-%20ANEXO%20T%C3%89CNICO.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCI%C3%93N%201446%20DE%202006%20-%20ANEXO%20T%C3%89CNICO.pdf).

14. Torres A. Intervenciones dirigidas a la prevención de eventos adversos basadas en sistemas de gestión de riesgo clínico en instituciones hospitalarias. Revisión sistemática. Universidad Nacional de Colombia; 2010. [Tesis] Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/11284>.

15. Wilson RM, Runciman W, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust.* 1995;163(9):458-71. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1995.tb124691.x>.

16. Ovalle D. Diferencias en los costos directos causados por los eventos adversos entre los servicios médicos y quirúrgicos, en una institución de segundo nivel en Bogotá. Universidad Nacional de Colombia; 2013. [Tesis] Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/44349/1/94150244.2013.pdf>.
17. Zeeshan MF, Dembe AE, Seiber EE, Lu B. Incidence of adverse events in an integrated US healthcare system: a retrospective observational study of 82,784 surgical hospitalizations. *Patient Saf Surg*. 2014;8:23. doi: <https://doi.org/10.1186/1754-9493-8-23>.
18. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la seguridad del paciente 2019 [Internet]. [Citado 2019 Ago 10] Disponible en: [https://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/es/](https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/es/).
19. Gutiérrez-Mendoza LM, Torres-Montes A, Soria-Orozco M, Padrón-Salas A, Ramírez-Hernández ME. Costos de eventos adversos graves en un Hospital Comunitario de Enseñanza en México. *Cirugía y Cirujanos*. 2015;83(3):211-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.circen.2015.09.021>.
20. Aranaz JM, Aibar C, Limón R, Amarilla A, Restrepo FR, Urroz O, et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the 'Iberoamerican Study of Adverse Events' (IBEAS). *BMJ Qual Saf*. 2011;20(12):1043-51. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjqs.2011.051284>.
21. Rocco C, Garrido A. Seguridad del paciente y cultura de seguridad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(5):785-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.08.006>.
22. Carvalho M, Vieira A. Medical errors in hospitalized patients. *Jornal de Pediatria*. 2002;78(4):261-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000400004>.
23. Gray AC. Adverse events and the National Health Service: an economic perspective a report to the National Patient Safety Agency. 2005.
24. Gray SL HL, Perera S, Semla TP, Schmader KE, Hanlon JT. Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(2):282-8. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.15195>.
25. Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S, Simon M, Ausserhofer D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events – a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:521. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3335-z>.

26. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008;17(3):216-23. doi: <https://doi.org/10.1136/qshc.2007.023622>.
27. Aranaz-Andrés JM, Limón R, Mira JJ, Aibar C, Gea MT, Agra Y, et al. What makes hospitalized patients more vulnerable and increases their risk of experiencing an adverse event? *Int J Qual Health Care*. 2011;23(6):705-12. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzr059>.
28. London JW, Smalley KJ, Conner K, Smith JB. The automation of clinical trial serious adverse event reporting workflow. *Clini Trials*. 2009;6(5):446-54. doi: <https://doi.org/10.1177/1740774509344778>.
29. Organización Mundial de la Salud. Seguridad del paciente: medidas mundiales en materia de seguridad del paciente: informe del Director General. Asamblea Mundial de la Salud, 72 [Internet]. 2019 [Citado 2020 Ago 15]:9. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328697>.
30. Ministerio de la Protección Social. Herramientas para promover la estrategia de la seguridad del paciente en el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud [Internet]. 2007 [Citado 2020 Ago 16]:1-223. Disponible en: [www.minproteccionsocial.gov.co](http://www.minproteccionsocial.gov.co).
31. Zegers M, De Bruijne MC, Spreeuwenberg P, Wagner C, Van Der Wal G, Groenewegen PP. Variation in the rates of adverse events between hospitals and hospital departments. *Int J Qual Health Care*. 2011;23(2):126-33. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzq086>.
32. Organización Mundial de la Salud. Presupuesto por programas 2020-2021. 72<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud [Internet]. 2019 [Citado 2020 Dic 12]:1-4. Disponible en: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA72/A72\\_R1-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R1-sp.pdf).
33. World Health Organization. WHO guidelines for safe surgery 2009: safe surgery saves lives. WHO [Internet]. 2009 [Citado 2019 Jul 10]:1-133. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44185/9789241598552\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44185/9789241598552_eng.pdf?sequence=1).
34. FDA. What is a Serious Adverse Event? 2016. [Citado 2020 Ene 17] Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>.

35. World Health Organization. WHO Draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. WHO [Internet]. 2005 [Citado 2020 Ene 17];1-80. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69797/WHO-EIP-SPO-QPS-05.3-eng.pdf>.
36. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>.
37. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(11):1139-54. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.3309>.
38. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2611-6. PMID: 1814201.
39. Unbeck M, Schildmeijer K, Henriksson P, Jürgensen U, Muren O, Nilsson L, Pukk Härenstam K. Is detection of adverse events affected by record review methodology? an evaluation of the "Harvard Medical Practice Study" method and the "Global Trigger Tool". *Patient Saf Surg*. 2013;7(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/1754-9493-7-10>.
40. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320(7237):768-70. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7237.768>.
41. Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ*. 2004;328(7433):199. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7433.199>.
42. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). In: Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement. IHI Innovation Series white paper [Internet]. 2009 [Citado 2020 Jul 10]. Disponible en: <http://www.ihl.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper.aspx>
43. The Joint Commission. Sentinel Event Policy and Procedures [Internet]. 1996 [Citado 2020 Ene 17]. Disponible en: [https://www.jointcommission.org/resources/patient-safety-topics/sentinel-event/sentinel-event-policy-and-procedures/?\\_ga=2.122105611.1066669954.1614913659-1403934530.1614913659](https://www.jointcommission.org/resources/patient-safety-topics/sentinel-event/sentinel-event-policy-and-procedures/?_ga=2.122105611.1066669954.1614913659-1403934530.1614913659).

- 
44. National Cancer Institute, National Institute of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Versión 5.0. 2017 [Citado 2020 Ene 17]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50).
  45. Nabhan M, Elraiyah, T, Brown DR, et al. What is preventable harm in healthcare? A systematic review of definitions. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:128. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-128>.
  46. Nilsson L, Borgstedt-Risberg M, Soop M, et al. Incidence of adverse events in Sweden during 2013–2016: a cohort study describing the implementation of a national trigger tool. *BMJ Open*. 2018;8:1-8. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020833>.
  47. Ministerio de Salud y Protección Social. Gestión integral del riesgo en salud. Perspectiva desde el Aseguramiento en el contexto de la Política de Atención Integral en Salud. In: Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá: Dirección de Regulación de la Operación del Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones [Internet]. 2018 [Citado 2020 Jul 10]. p. 1-63. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/DOA/girs-perspectiva-desde-aseguramiento.pdf>.
  48. Kovach J, Revere L, Black K. Error proofing healthcare: An analysis of low cost, easy to implement and effective solutions. *Leadership in Health Services*. 2013;26(2):107-17. doi: <https://doi.org/10.1108/17511871311319704>.
  49. Kazemi R, Mosleh A, Dierks M. A Hybrid Methodology for Modeling Risk of Adverse Events in Complex Health-Care Settings. *Risk Anal*. 2017;37(3):421-40. doi: <https://doi.org/10.1111/risa.12702>.
  50. Taylor-Adams S, Vincent C. Systems analysis of Clinical Incidents the London Protocol. *Clinical Risk*. 2004:1-21. doi: <https://doi.org/10.101258/1356262042368255>.
  51. Benzaquen J, Carlos M, Norero G, Armas H, Pacheco H. Quality in private health companies in Peru: The relation of QMS & ISO 9000 principles on TQM factor. *International Journal of Healthcare Management*. 2019:1-9. doi: <https://doi.org/10.1080/20479700.2019.1644472>.
  52. Hughes RG. Chapter 44. Tools and Strategies for Quality Improvement and Patient Safety. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. US: Agency for Healthcare Research and Quality. 2008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2682/>.

53. Ammerman Max. Chapter 7: Determine The Root Cause The Root Cause Analysis Handbook A Simplified Approach to Identifying, Correcting, and Reporting Workplace Errors. In: Productivity Press, editor. 1998. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2015150067>.
54. Brook OR, Kruskal JB, Eisenberg RL, Larson DB. Root Cause Analysis: Learning from Adverse Safety Events. *Radiographics*. 2015;35(6):1655-67.
55. Ljubic M, Rakovic B, Dimitrov L, Garvanov I. Training of workers as an important safety measure for risk management. 19th International Symposium on Electrical Apparatus and Technologies (SIELA). 2016;1-3. doi: <https://doi.org/10.1109/SIELA.2016.7543022>.
56. Santacruz J, Rodríguez J, Fajardo G, Hernández F, Básica L. Curso Evaluación y Mejora de la Calidad de Atención y La Seguridad Del Paciente. Comisión Nacional De Arbitraje Medico; México2011 [Internet].
57. Ministerio de Salud. Evaluación de la frecuencia de eventos adversos y monitoreo de aspectos claves relacionados con la seguridad del paciente Guía técnica “Buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud” versión 2.0 [Internet]. 2010. [Citado 2020 Sep 12] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/2010>.
58. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324(6):370-6. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199102073240604>.
59. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 2001;322(7285):517-9. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7285.517>.
60. Schiøler T LH, Pedersen BL, Mogensen TS, Bech KB, Stockmarr A, et al. Danish Adverse Event Study. Forekomsten af utilsigtede haendelser på sygehuse. En retrospektiv gennemgang af journaler [Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records]. *Ugeskr Laeger*. 2001;163(39):5370-8. PMID: 11590953.
61. Howell AM, Burns EM, Hull L, Mayer E, Sevdalis N, Darzi A. International recommendations for national patient safety incident reporting systems: an expert Delphi consensus-building process. *BMJ Qual Saf*. 2017;26(2):150-63. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2015-004456>.

- 
62. Deilkås ET, Risberg MB, Haugen M, Lindstrøm JC, Nylén U, Rutberg H, Michael S. Exploring similarities and differences in hospital adverse event rates between Norway and Sweden using Global Trigger Tool. *BMJ Open*. 2017;7(3):e012492. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012492>.
63. Lancis-Sepúlveda M, Asenjo-Araya C. Estudio de incidencia de eventos adversos en una clínica privada en Chile. *Revista de Calidad Asistencia*. 2014;29(2):78-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cali.2013.10.003>.
64. Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Burillo J, Requena-Puche J, Terol-García E, Kelley E, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). *Int J Qual Health Care*. 2009;21(6):408-14. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzp047>.
65. Hennekens C, Buring J. Measures of Disease Frequency and Association. In: Williams & Wilkins, editor. *Epidemiology in Medicine*. 1a ed: Philadelphia: Lippincott; 1987.
66. Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. 1a ed. New York: Van Nostrand Reinhold; 1982.
67. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiología Intermedia: Conceptos y aplicaciones*. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
68. Vallejo MT. *Estimadores de Frecuencia en la Detección de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio – Revisión Sistemática*: Universidad Nacional de Colombia; 2013. [Tesis] Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/51663/53012743.2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
69. Ministerios de sanidad, Servicios sociales e igualdad. *Revisión Sistemática de Eventos Adversos y Costes de la No Seguridad Las infecciones asociadas a la atención sanitaria*. In: Ministerios de sanidad, Servicios sociales e igualdad editor [Internet]. 2015 [Citado 2020 Ago 15]. p. 71. Disponible en: [https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/COSTES%20DE%20LA%20NO%20SEGURIDAD\\_Infecciones.pdf](https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/COSTES%20DE%20LA%20NO%20SEGURIDAD_Infecciones.pdf)
70. Areiza S, Pérez A, Flórez A. *Costos de no calidad relacionados con incidentes, eventos adversos y productos no conformes internos en el laboratorioclínico Prolab S.A.S durante el primer semestre de 2016*: Universidad CES [Internet]. 2017 [Citado 2020 Sep 13]. Disponible en:

<http://m.smshungama.in/bitstream/10946/373/1/Costos%20no%20Calidad%20Laboratorio%20CI%3%ADnico.pdf>.

71. Pinzón JF, Maldonado C, Díaz JA, Segura O. Costos directos e impacto sobre la morbimortalidad hospitalaria de eventos adversos prevenibles a medicamentos en una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomedica*. 2011;31(3):307-15. doi:

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i3.320>.

72. Jha AK, Prasopa-Plaizier N, Larizgoitia I, Bates DW, Research Priority Setting Working Group of the WHO World Alliance for Patient Safety. Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(1):42-7. doi: <https://doi.org/10.1136/qshc.2008.029165>.

73. Rutberg H, Borgstedt Risberg M, Sjö Dahl R, et al. Characterisations of adverse events detected in a university hospital: a 4-year study using the Global Trigger Tool method. *BMJ Open* 2014;4:e004879. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004879>.

74. Garzón V, López J, Muñoz C, Suárez G. Proyecto seguridad del paciente del Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle E.S.E. Cali: Universidad Católica de Manizales; 2013. [Tesis] Disponible en:

<http://repositorio.ucm.edu.co:8080/jspui/bitstream/handle/10839/642/Viviana%20Garzon%20Rodriguez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

75. Gerencia Regional de Salud. Guía de Seguridad en la Atención a Personas con Trastornos Mentales. In: Junta de Castilla y León, editor. Castilla: Gráficas Germinal [Internet]. 2009 [Citado 2020 Sep 13] p. 192. Disponible en:

<https://C:/Users/sofia/Downloads/SACYL%202009%20Guia%20de%20Seguridad%20en%20la%20Atenci%C3%B3n%20de%20PCEM.pdf>.

76. Riquelme G, Ourcilleón A. Descripción de eventos adversos en un hospital pediátrico de la ciudad de Santiago, Chile. *Enferm glob*. 2013;12(29):262-73. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1695-61412013000100013&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412013000100013&lng=es).

77. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366: l4898. doi:

<https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.

- 
78. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savovic J, Berkman N, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
79. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(6):427-37. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00010>.
80. The Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Prevalence Studies. In: The Joanna Briggs Institute, editor. 2017. p. 1-7. Disponible en: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>.
81. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*. 1998;19(4):170-6. PMID: 10029513.
82. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
83. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health*. 2014;72(1):39. doi: <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-39>.
84. Wang N. How to conduct a Meta-Analyses of Proportions in R: A Comprehensive Tutorial. 2018. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.27199.00161>.
85. Lipsey M, Wilson D. Chapter 3: Selecting, Computing and Coding the Effect Size Statistic. In: SAGE Publications, editor. *Practical Meta – analysis*. 1a ed. California: 2001. p. 34-40.
86. Freeman MF, Tukey JW. Transformations Related to the Angular and the Square Root. *The Annals of Mathematical Statistics* [Internet]. 1950 [Citado 2020 Ene 15];21(4):607-11. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/2236611>.
87. Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. In: The Cochrane Collaboration, editor. 2011. [Citado Ene 18] Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
88. Wang C, Lee W. A simple method to estimate prediction intervals and predictive distributions: Summarizing meta-analyses beyond means and confidence intervals. *Wiley Research Synthesis Methods*. 2019;10:255-66. doi: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1345>.

89. IntHout J, Ioannidis JPA, Rovers MM, et al. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e010247. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010247>.
90. Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. In: The Cochrane Collaboration, editor. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre; 2014.
91. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. 2013 [Citado 2020 Ene 18]. Disponible en: [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook).
92. Rychetnik L, Frommer M. A Schema for Evaluating Evidence on Public Health Interventions. National Public Health Partnership. Melbourne; 2002 [Internet] [Citado 2020 Oct 18].
93. Lucas-Imbernón F, Aranaz-Andrés J, Gea-Velázquez M, Gallardo-Mártinez D, Limón-Ramírez R, García C. Plan de seguridad clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA). Diagnóstico inicial: estudio de eventos adversos. *Revista de Calidad Asistencial*. 2012;27(4):189-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cali.2011.10.005>.
94. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C, Anderson J. Iatrogenic illness on a general medical service at a University Hospital. *The New England Journal of Medicine*. 1981; 304(11): 638-42. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198103123041104>.
95. Baker G, Norton P, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ*. 2004;170(11):1678-86. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040498>.
96. Forster AJ, Asmis TR, Clark HD, Al Saied G, Code CC, Caughey SC, et al. Ottawa Hospital Patient Safety Study. Ottawa Hospital Patient Safety Study: incidence and timing of adverse events in patients admitted to a Canadian teaching hospital. *CMAJ*. 2004;170(8):1235-40. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1030683>.
97. Weingart SN, Pagovich O, Sands DZ, Li JM, Aronson MD, Davis RB, et al. What can hospitalized patients tell us about adverse events? Learning from patient-reported incidents *J Gen Intern Med*. 2005;20(9):830-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0180.x>.

- 
98. Asavaroengchai S, Sriratanabana J, Hiransuthikula N, Supachutikul A. Identifying adverse events in hospitalized patients using global trigger tool in Thailand. *Asian Biomedicine*. 2009;3(5):545-50. doi: <https://doi.org/10.5372/ABM.V3I5.254>.
99. Soop M, Fryksmark U, Köster M, Haglund B. The incidence of adverse events in Swedish hospitals: a retrospective medical record review study. *Int J Qual Health Care*. 2009;21(4):285-91. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzp025>.
100. Letaief M, El Mhamdi S, El-Asady R, Siddiqi S, Abdullatif A. Adverse events in a Tunisian hospital: results of a retrospective cohort study. *Int J Qual Health Care*. 2010;22(5):380-5. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzq040>.
101. Classen D, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, et al. "Global Trigger Tool" Shows That Adverse Events in Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. *Health affairs*. 2011;30(4):581-9. doi: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0190>.
102. O'Leary KJ, Buck R, Fligel HM, Haviley C, Slade ME, Landler MP, et al. Structured interdisciplinary rounds in a medical teaching unit: improving patient safety. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):678-84. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.128>.
103. De Meester K, Verspuy M, Monsieurs KG, Van Bogaert P. SBAR improves nurse-physician communication and reduces unexpected death: a pre and post intervention study. *Resuscitation*. 2013;84(9):1192-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.03.016>.
104. Kurutkan MN, Usta E, Orhan F, Simsekler MC. Application of the IHI Global Trigger Tool in measuring the adverse event rate in a Turkish healthcare setting. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(1):11-21. doi: <https://doi.org/10.3233/JRS-150639>.
105. Landis R, Koch G. "The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data." *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. doi: <https://doi.org/10.2307/2529310>.
106. Rafter N, Hickey A, Condell S, Conroy R, O'Connor P, Vaughan D, Williams D. Adverse events in healthcare: learning from mistakes. *QJM*. 2015;108(4):273-7. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu145>.
107. Organización Mundial de la Salud. La Investigación en Seguridad del Paciente. In: Organización Mundial de la Salud, editor [Internet]. 2008 [Citado 2020 Ago 12]. p.11. Disponible en: [https://www.who.int/patientsafety/information\\_centre/documents/ps\\_research\\_brochure\\_es.pdf](https://www.who.int/patientsafety/information_centre/documents/ps_research_brochure_es.pdf).
108. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):837-40. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.071761>.

109. Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174. doi: <https://doi.org/10.2307/2529310>